

Leiden 1899

METHYLEENBLAUW-UITSCHEIDING
EN
NIERFUNCTIE.

Waarnemingen, in 't bijzonder bij lijderessen aan Eclampsie

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
360 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Th. H. VAN DE VELDE.

c. Physiol



METHYLEENBLAUW-UITSCHEIDING
EN
NIERFUNCTIE.

Waarnemingen, in t bijzonder bij lijderessen aan Eclampsie.

STOOMDRUKKERIJ EDUARD IJDO. — LEIDEN.

METHYLEENBLAUW-UITSCHEIDING EN NIERFUNCTIE.

Waarnemingen, in 't bijzonder bij lijderessen aan Eclampsie.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

D^R. C. BELLAAR SPRUYT,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,

in het openbaar te verdedigen

op Woensdag 21 Juni 1899, des namiddags te 3 uren,

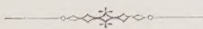
in de Aula van het Universiteitsgebouw,

DOOR

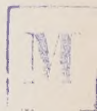
THEODOOR HENDRIK VAN DE VELDE,

Arts,

GEBOREN TE LEEUWARDEN.



LEIDEN. — EDUARD IJDO.
1899.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

AAN MIJNE OUDERS EN MIJN MEISJE.



Gaarne maak ik van het verschijnen van mijn proefschrift gebruik om den Hoogleeraren der Medische en Philosophische Faculteiten te Leiden en te Amsterdam, wier lessen ik heb kunnen bijwonen, mijn dank te betuigen voor het genoten onderwijs.

U, hooggeleerde TREUB, ben ik veel verschuldigd. Voor de mij reeds zoo lang betoonde welwillendheid en voor de onschatbare lessen, die ik tijdens mijne assistentenjaren mocht ontvangen, ben ik U oprecht erkentelijk.

Ik stel het op hoogen prijs dat Gij de taak van Promotor wel op U hebt willen nemen en mij in de gelegenheid hebt gesteld de hier volgende waarnemingen te verrichten.

Wees er van overtuigd dat ik het een groot voorrecht acht mij in engeren zin Uw leerling te mogen noemen en dat het mijn streven zal zijn mij dien naam waardig te toonen.

METHYLEENBLAUW-UITSCHEIDING EN NIERFUNCTIE.

Waarnemingen, in 't bijzonder bij lijderessen aan Eclampsie.

De functie der nieren bestaat — wanneer we nog afzien van de wellicht aanwezige en misschien belangrijke „interne secretie” dezer organen — in het bereiden en afscheiden van urine.

Is ook ten allen tijde reeds deze functie als een belangrijke beschouwd en hebben vooral BRIGHT en de vele geleerden, die in het begin van de tweede helft dezer eeuw de physiologie en pathologie der nieren hebben bestudeerd, het groote gewicht dezer verrichting ook duidelijk in 't licht gesteld, eerst sedert BOUCHARD ¹⁾ er den nadruk op heeft gelegd dat het gezonde menschelijke organisme voortdurend bezig is zich zelf te vergiftigen en voor de aanwezigheid van een te groote hoeveelheid vergiftige stoffen voornamelijk behoed wordt door de nieren, die deze stoffen aan het lichaam onttrekken, zijn we langzamerhand aan deze functie de enorme waarde gaan hechten, die er thans bijna algemeen aan wordt toegerekend.

Om de aanwezigheid van afwijkingen in de nieren te ontdekken, heeft men in de eerste plaats' zijn aandacht gewijd aan de albuminurie.

¹⁾ CH. BOUCHARD. Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. 1887.

COTUGNO was de eerste die constateerde dat de urine van sommige lijdens aan waterzucht eiwit bevatte.

In 1812 en 1813 spraken WELLS en BLACKALL de meening uit dat de albuminurie van nieraandoeningen afhankelijk was, maar ROBERT BRIGHT was de man die in 1827 verklaarde dat de aanwezigheid van eiwit in de urine als een pathognomonisch teeken van nierziekte moest worden beschouwd.

Verschillende onderzoekers bevestigden de opinie van BRIGHT, o. a. MARTIN SOLON ¹⁾ die in 1838 het woord albuminurie schiep. Dat hij daarmee echter niet alleen een symptoom wilde aanduiden maar de geheele ziekte, blijkt uit den titel van zijn boek.

Er waren slechts weinige jaren noodig om te doen zien dat de meening, door BRIGHT uitgesproken, niet in allen deele juist was. ELLIOTSON en COPLAND waren de eersten die het bestaan van albuminurie bij andere ziekten dan die van de nieren vermeldten en vrij spoedig werd dit feit algemeen erkend. Langen tijd heeft het daarentegen geduurd voor men er toe is gekomen om de meening dat bij de aanwezigheid van nieraandoeningen steeds eiwit in de urine te vinden zou zijn, als onjuist prijs te geven. Eerst na de mededeelingen van LANCEREAUX, van GERMAIN SÉE, maar vooral door die van DIEULAFOY en zijne leerlingen, is men tot de conclusie gekomen dat de albuminurie in gevallen van nephritis, en speciaal in die van chronische nephritis, kan ontbreken en dat, indien zij aanwezig is, de hoeveelheid van het in de urine gevonden eiwit volstrekt niet in verhouding staat tot den ernst van het lijden.

Door deze feiten is dus de vroeger zoo groote klinische waarde van dit symptoom aanzienlijk verminderd.

¹⁾ MARTIN SOLON. De l'albuminurie ou hydropisie causée par une maladie des reins.

Wij weten thans dat de albuminurie afhankelijk kan zijn van een verandering der eiwitstoffen van het bloed, van een stoornis van den bloedsomloop in de nier, van een stoornis in de *functie* van de nieren zonder meer, of, ten slotte, van materiële afwijkingen dezer organen.

Op verschillende wijzen heeft men nog getracht uit de bijzondere eigenschappen van in de urine gevonden eiwitstoffen af te leiden of de oorzaak eener albuminurie in de nieren moest worden gezocht of niet. Maar de verschillen in stollingstemperatuur, het verschil in het optreden der stolling in tegenwoordigheid van hetzelfde reagens, het al- of niet-samentrekken van het coagulum (BOUCHARD), de ongelijke verhouding tegenover het gepolariseerde licht, het verschil in gedrag der afzonderlijke eiwitsoorten in tegenwoordigheid van fermenten (LÉPINE), zijn, als deels onjuist of onbetrouwbaar, deels nog niet voldoende bestudeerd en praktisch slechts moeilijk na te gaan, voorloopig althans nog niet in staat in een bepaald geval de vraag te doen beslissen.

Het verschil tusschen sérine en globuline, de eiwitsoorten waaraan men vooral diagnostische waarde heeft willen toekennen, is gemakkelijk te herkennen, daar het eerste door verwarming en door alle andere reagentia die voor het onderzoeken van urine op eiwit gebruikt worden, in stolling overgaat en het tweede door toevoeging van een geconcentreerde waterige oplossing van magnesiumsulfaat in de koude wordt neergeslagen.

Maar ook omtrent de diagnostische en prognostische waarde van deze stoffen en hunne onderlinge verhouding is men het nog volstrekt niet eens en voor de praktijk is het onderzoek naar hunne aanwezigheid nog niet van belang.

Alles te zamen nemende ziet men dus dat aan de albuminurie noch voor de diagnose, noch voor de prognose van nier-

aandoeningen een te groote waarde kan worden toegekend, al gaan we ook niet zoover als DIEULAFOY om aan de aanwezigheid van eiwit in de urine als een „symptôme infidèle et inconstant” die waarde bijna geheel te ontzeggen.

Met HUCHARD beschouwen wij de albuminurie als een waarschuwings-symptoom, een „sonnette d'alarme”, dat wij ten volle de aandacht waard keuren zonder er daarom een te groot vertrouwen in te stellen.

Naarmate langzamerhand de albuminurie aan absolute waarde verloor, wijdde men meer belangstelling aan de studie van de in de urine voorkomende nier-elementen.

Het was als een pathologisch-anatomisch onderzoek bij den levenden mensch en uit de hoeveelheid en de soort der gevonden elementen meende men den aard en de intensiteit van het nierlijden te kunnen herkennen. Zelfs werden de verschillende soorten van cylinders door sommigen als pathognomonisch voor bepaalde nieraandoeningen beschouwd.

Het bleek intusschen bij voortgezette studie alda dat, van hoe groot gewicht het mikroskopisch onderzoek van het urine-sediment ook moge zijn, men daaruit toch veelal geen besluiten mag trekken over den omvang van het nierlijden en bovenal dat het in geen en deele opheldering geeft omtrent de vraag in hoeverre de zieke nier nog in staat is hare functie te vervullen.

Hoe meer men inzag dat het toch op de laatste vraag voornamelijk aankomt, des te sterker vestigde men zijn aandacht aan de quantiteit en aan de qualiteiten der urine.

Het gemakkelijkst om na te gaan zijn wel de hoeveelheid en het soortelijk gewicht der afgescheiden urine. Voor de diagnose zoowel als voor de prognose zijn zij van veel

belang. De polyurie met laag S. G. en de oligurie met hoog S. G. kunnen ons bij de diagnose van een chronische of van een acute nephritis van groot nut zijn en een vermindering van de hoeveelheid urine, welke wordt afgescheiden, bereidt ons dikwijls voor op het verschijnen van uraemische symptomen.

Maar ongelukkigerwijze zijn de hoeveelheid en de densiteit der afgescheiden urine nog van zoovele andere oorzaken dan van de werking der nieren afhankelijk, dat het resultaat van onze contrôle in dit opzicht dikwijls slechts weinig nauwkeurig is. Bovendien geven zij ons voor de prognose voor de eerstvolgende uren slechts in zeer sprekende gevallen de gewenschte inlichtingen.

Het quantitatief-chemisch onderzoek der urine heeft zich over vele stoffen uitgestrekt, maar de voornaamste, welke hier in aanmerking komen, zijn wel het ureum en de anorganische zouten, in 't bijzonder het chloornatrium. In gevallen van stoornis der nierfunctie heeft men de hoeveelheid van beide stoffen in de urine zien verminderen. De aanzienlijke hypochlorurie en de achlorurie (MÉHU, HUCHARD) zijn teekenen van ongeveer geheel stilstand van het uitscheidings-proces der nieren en voorzeggende den ophanden zijnden dood.

Praktisch zijn zij van niet zooveel belang, omdat in de meeste gevallen een zoo belangrijke stoornis der nierfunctie zich ook wel op andere duidelijk herkenbare wijze zal te keunen geven. En de lichtere graden van verminderd chloornatriumgehalte der urine hebben minder waarde omdat de uitscheiding van deze stof, evenals die van het ureum, in de eerste plaats afhankelijk is van den algemeenen voedingstoestand en van stoornissen daarin, terwijl ziekelijke aandoeningen van allerlei andere organen veranderingen van de in de urine aanwezige quantiteiten dier stoffen kunnen teweeg brengen.

Bovendien is de bepaling van het chloornatriumgehalte niet

eenvoudig genoeg om overal uitgevoerd te kunnen worden.

Het laatste bezwaar is in nog grootere mate toepasselijk op de bepaling van de totale stikstofuitscheiding. Trouwens, wanneer men daaruit tot het aanwezig zijn of den graad van functie-stoornissen der nieren wil besluiten, moet men dezelfde bronnen van fouten in aanmerking nemen, die wij zooveen hebben gememoreerd.

Ten slotte heeft men sedert het verschijnen van BOUCHARD's lessen over de auto-intoxicatie en de giftigheid der urine de bepaling dier toxiciteit willen gebruiken voor de diagnose en de prognose van afwijkingen in de nierfunctie.

Het is zeker dat men daarmee een der meest belangrijke wegen insloeg om in bepaalde gevallen tot de kennis te komen van den meer of minderen graad van volkomenheid, waarmee de nieren hunnen plicht om het organisme van zijne giftstoffen te bevrijden, vervullen.

Maar evenzeer is het aan den anderen kant een niet te betwijfelen feit dat deze bepalingen veelal op onjuiste wijze zijn uitgevoerd en de resultaten dikwijls slecht geïnterpreteerd zijn.

Het trekken van besluiten uit de verkregen resultaten is dan ook dikwijls moeilijk, omdat men met zoovele bijkomende factoren te doen heeft. In de individuëele reactie van de proefdieren op de ingebrachte vergiften hebben we een bron van fouten voor de beoordeeling te zien. Maar nog veel meer is dit het geval met de verschillen in quantiteit en qualiteit der giftstoffen, welke in het bloed, waaraan toch juist de urine hare vergiftige eigenschappen ontleent, aanwezig zijn, verschillen die hun ontstaan aan den ongelijken algemeenen voedingstoestand, aan de verrichting van de verschillende organen of aan stoornissen in die verrichting, aan van buiten ingebrachte of in het lichaam door vreemde organismen gevormde vergiften, ontleenen.

Want in gevallen waarin men ook zelfs niet bij benadering kan nagaan of de factoren, die het gehalte aan toxische stoffen van het bloed bepalen, de normale zijn of niet, zou men dus om uit de giftigheid der urine besluiten omtrent de nierfunctie te kunnen trekken, deze eerste moeten vergelijken met de giftigheid van het bloed en zoo dus het onderzoek nog gecompliceerder moeten maken.

Dat het bepalen van den urotoxischen coëfficiënt van BOUCHARD meestal van weinig of geen waarde is, heb ik vroeger ¹⁾ reeds als mijne meening te kennen gegeven en behoef ik hier slechts te herhalen.

Slechts met de noodige voorzichtigheid zal men dus de resultaten van het onderzoek naar de giftigheid eener urine voor de diagnose van het al of niet aanwezig zijn van nier-insufficiëntie mogen gebruiken. Daarbij kan alleen hij, die ervaren is in dergelijk onderzoek en het optredende symptomen-beeld en zijne variaties door veelvuldige aanschouwing goed kent, van de meer of mindere giftigheid der onderzochte urine een indruk krijgen. Voor dengene, wien deze ervaring ontbreekt, is het noodig de te onderzoeken urine vergelijkenderwijs met eenige „normale” urines onder zooveel mogelijk dezelfde omstandigheden bij verschillende konijnen in te spuiten, om zich een oordeel te kunnen vormen.

Het valt echter niet te loochenen dat toch door toepassing van dit procédé in sommige gevallen zeer nuttige bijdragen tot het stellen van diagnose en prognose kunnen worden geleverd. Dit nut kan zeer groot zijn bij het stellen van de prognose voor een kort tijdsverloop.

Wanneer men vergelijkenderwijze de giftigheid van de in

¹⁾ Experimenteele onderzoeken over de auto-intoxicatie der zwangerschap. Nederl. Tijdschr. voor Verlosk. en Gynaekologie 1897. Afl. 1.

een zeker aantal uren afgescheiden urines bepaalt, dan kan men daaruit zeer overtuigend zien of de nieren hunne uitscheidingsfunctie beter of slechter zijn gaan vervullen.

Bij een dergelijke injectie is er alleen van onderlinge vergelijking kwestie en is dus die met „normale” urines van niet zoo groot belang. Daarenboven zijn de te vergelijken urines dan van ten naasten bij dezelfde bron afkomstig, zoodat vele der bovenvermelde oorzaken van fouten in een dergelijk geval niet aanwezig zijn.

Wanneer we de slechts relatieve waarde van de bovenvermelde methoden van onderzoek der nierfunctie in aanmerking nemen en in het oog houden dat een correcte toepassing dezer methoden bovendien veelal op niet geringe praktische bezwaren stuit, komt het ons zeer begrijpelijk voor dat men reeds sedert langen tijd getracht heeft om door het inbrengen van bepaalde, duidelijk herkenbare stoffen in het lichaam en de daarop volgende waarneming van de verschijning dezer stoffen in de urine, na te gaan hoe de nieren hunne elimineeringsfunctie vervullen.

Nadat HAHN (1820) en RAYER (1837) er de aandacht op hadden gevestigd dat de karakteristieke geur, die gewoonlijk na het gebruik van asperges of na het innemen van terpentijn aan de urine is waar te nemen, in gevallen van nierziekte minder duidelijk aanwezig was en CORLIEU (1856) deze observaties had bevestigd, meende de BEAUVAIS (1858) zoover te mogen gaan om in het ontbreken dezer geur een pathognomonisch teeken voor BRIGHT's ziekte te zien.

DUCKWORTH (1867) gaf echter als zijn meening te kennen

dat deze geurverspreidende stoffen ook bij nierziekte meestal wel degelijk in de urine kunnen worden gevonden, doch dat zij aanmerkelijk later dan bij den normalen mensch door de nieren worden uitgescheiden, terwijl naderhand STRAUSS heeft aangetoond dat het besproken teeken in gevallen van interstitiële nephritis volstrekt niet constant voorkomt.

Men heeft verder de verschillen in uitscheiding van een aantal medicamenten bij individuen met gezonde en met zieke nieren nagegaan.

TODD (1857) merkte op dat pulvis Doveri door nierlijders slecht verdragen wordt; CORNIL en CHARCOT (1864) deden dergelijke mededeelingen wat betreft opium en ROBERTS (1865) zag hetzelfde bij kwiktoediening. DUCKWORTH ging meer methodisch te werk, constateerde een vertraging in de eliminatie van het jodium, de alkalische carbonaten, de natrium- en kaliumzouten, en verklaarde dat men den ernst van het nierlijden uit de meer of mindere vertraging van hunne uitscheiding mede kon afleiden. CHAUVET (1877) kwam tot dezelfde resultaten voor chininesulfaat, broomkalium, kwik en salicylzuur. Mejuffrouw CHOPIN (1889) toonde aan dat de uitscheiding van dit zuur bij nierlijders later begint en langer duurt, terwijl de hoeveelheid, welke door de nieren wordt uitgescheiden, met 10 tot 30 % verminderd is.

De eliminatie van het jodium is door vele onderzoekers nagegaan. Uit het proefschrift van LAFLEY ¹⁾, waarin deze studiën geresumeerd worden, blijkt dat bij lijders aan nieraandoeningen, welke joodkalium hebben ingenomen, het jodium eerst later dan bij normale personen in de urine verschijnt, dat de elimi-

¹⁾ Thèse de Paris. 1893.

natie langer aanhoudt, en dat de uitgescheiden hoeveelheid zeer wisselend is.

In 1895 vatte NOË ¹⁾ het onderzoek omtrent de uitscheiding van deze stof weder op en vergeleek, met het doel om de nierfunctie na te gaan, de eliminatie, welke door de speekselklieren en die, welke door de nieren plaats heeft.

Het joodkalium heeft voor dit doeleinde boven de overigens gebruikte stoffen vóór dat het gemakkelijk in de excreta is aan te toonen. Door namelijk de te onderzoeken vloeistof met chloroform, waaraan acidum nitricum is toegevoegd, te schudden, neemt deze bij aanwezigheid van joodkalium een duidelijke helderroze kleur aan. Maar het JK heeft het nadeel dat het, wegens de daarbij optredende pijnlijkheid, niet goed in onderhuidsche injectie kan worden toegediend. En daar het voor het nagaan der elimineeringsfunctie der nieren wenschelijk is om de proefstof zoo direct mogelijk in de circulatie te brengen, maakt het de bedoelde zelfstandigheid minder voor het beoogde doel geschikt.

Juist daarom heeft NOË ook de uitscheiding met het speeksel onderzocht en het oogenblik van de verschijning van het JK in dit klierproduct als equivalent van een injectie in het circulatiestelsel aangenomen. Hij heeft echter slechts in twee gevallen van chronische nephritis op deze wijze de nierfunctie nagegaan, terwijl het procédé dat hij toepaste, zooals we zullen zien, spoedig door een ander werd verdrongen.

Het waren ACHARD en CASTAIGNE die, nadat zij eerst het natriumchloraat, hetwelk eveneens zoowel door de speekselklieren als door de nieren wordt uitgescheiden, doch de inconvenienten van het joodkalium mist, ter bestudeering van de nierfunctie hadden gebruikt, op uitgebreide schaal het

¹⁾ JOSEPH NOË. Société de Biologie, 6 avril 1895.

methyleenblauw als zoodanig hebben aangewend en daarmede den stoot tot verder onderzoek hebben gegeven.

Het *methyleenblauw* is een zeer gemakkelijk in water oplosbare, poedervormige, grijsachtige stof van de volgende samenstelling: $C^{16} H^{18} N^3 S Cl + 3 H_2 O$.

Daar gewoonlijk de reactie, waarbij het ontstaat, in tegenwoordigheid van zink plaats heeft, krijgt men veelal in plaats van zuiver methyleenblauw een chloorzink-derivaat van deze stof: $(C^{16} H^{18} N^3 S Cl^2) Zn Cl^2 + H_2 O$.

Meestal zijn de in den handel onder den naam methyleenblauw voorkomende stoffen mengsels van verschillende blauwstoffen, waarvan de eigenschappen niet altijd overeenkomstig zijn. Dit verklaart de verschillen in de door vele onderzoekers verkregen resultaten. CRINON schrijft de meeste der schadelijke gevolgen welke men bij toediening der kleurstof wel heeft waargenomen, aan de aanwezigheid van zink toe. Sommige anilineblauwstoffen, zooals het bleu de Lyon, de triphenylrosaniline van HOFFMANN hebben giftige eigenschappen, het triphenylmethaanblauw is niet giftig, maar gaat niet in de urine over zooals het methyleenblauw.

Het is dus van belang de laatste stof van de anderen te onderscheiden. Gelukkig bestaat daarvoor een vrij eenvoudig middel, het spectroscopisch onderzoek. In verdunde oplossing geeft het methyleenblauw, in tegenstelling met de andere, eveneens in water oplosbare anilineblauw-kleurstoffen, een smalle absorptiestreep in het rood tusschen de lijnen van FRAUNHOFER B en C. In wat meer geconcentreerde oplossingen komt daarbij nog een minder duidelijke streep in het oranje-rood tusschen C en D.

Voor ons doel is het niet noodig dat het aangewende methyleenblauw absoluut zuiver is. Wanneer de herkomst van het

preparaat de afwezigheid van belangrijke onzuiverheden kan garandeeren, is een chemisch onderzoek volstrekt niet noodig.

Van het methyleenblauw bestaat een leukoderivaat $C^{16} H^{20} N^3 S Cl$, dat men verkrijgt door de reduceerende inwerking van verschillende stoffen, o. a. aceton en glucose. Door de inwerking van acidum aceticum anhydricum ontstaat hieruit een niet kristalliseerend lichaam, dat door oxydatie weer in methyleenblauw overgaat.

Volgens LE GOFF ¹⁾ wordt het methyleenblauw niet ontleurd door chloornatrium, chloorkalium, alkalische en aardphosphaten, ureum, uraten, créatine, saccharine, glycocoll, peptonen, cholesterine, β -oxyboterzuur, die als urinebestanddeelen in dit opzicht voor ons van belang zijn. Evenmin heeft reductie plaats door galpigmentstoffen en door haemoglobine, die echter zelf in tegenwoordigheid van het blauw een groene kleur aannemen.

Toch meent LE GOFF dat er in de urine een stof aanwezig is die het methyleenblauw reduceert. Het is hem evenwel niet mogen gelukken den aard van deze stof nader te bepalen.

Daar het niet gelukt het leukoderivaat in vitro te bereiden, moet men aannemen dat deze reductie in het lichaam plaats heeft. Het bloed is dan ook, zooals LE GOFF heeft aangetoond, in staat vrij groote hoeveelheden methyleenblauw te reduceeren.

Dat de reduceerende eigenschappen van de levende cellen van ons organisme zich ook tegenover het methyleenblauw doen gelden, blijkt verder wel ten duidelijkste uit de spontane ontkleuring van versehe met deze kleurstof behandelde preparaten.

¹⁾ LE GOFF. Sur certaines réactions chromatiques du sang dans le diabète sucré. Thèse de Paris. 1897.

Het methyleenblauw is een zwak antisepticum. Het veroorzaakt geen locale irritatie op de huid. De slijmvliezen daarentegen worden door een langdurig contact met een grootere dosis in meerdere of mindere mate geprikkeld. Wegens deze eigenschap werd de aanwending van methyleenblauw door CARL en BRAUNSCHWEIG in de oogheelkunde ontraden. De irritatie van het maagslijmvlies door het per os toegediende methyleenblauw veroorzaakt somtijds braken. Anatomisch konden in verschillende dergelijke gevallen ontstekingsachtige verschijnselen in de streek van de groote curvatuur worden aangetoond.

Diarrhoea als gevolg van het contact van het darmslijmvlies met groote doses methyleenblauw, is eveneens een enkelen keer waargenomen.

Daar, zooals we straks nog nader zullen zien, het methyleenblauw bijna geheel met de urine uit het lichaam wordt verwijderd, is het te verwachten dat bij voldoende concentratie het slijmvlies van de blaas eveneens de plaatselijke inwerking van deze stof zal ondervinden. We zien dan ook inderdaad prikkelingsverschijnselen van den kant van het blaasslijmvlies, voornamelijk in den vorm van lichte blaastesmi, als niet zeldzaam vermeld, in aansluiting waarbij we pijn in de urethra opgegeven vinden.

Ja, het blaasslijmvlies schijnt wel van het geheele menschelijke organisme het meest gevoelig ten opzichte van het methyleenblauw te zijn. Want terwijl de reeds besproken en de nog te vermelden verschijnselen eerst na ingestie van middelgrooten doses (300—500 mgr.) of van groote giften, (1 gr. en daarboven) worden waargenomen, zijn die van prikkeling van het blaasslijmvlies, zij het dan ook vrij zeldzaam, reeds bij toediening van kleine hoeveelheden, per os of subcutaan, opgemerkt.

Een enkelen keer ziet men zelfs na onderhuidsche of intramusculaire injectie van 50 mgr. methyleenblauw een geringen pijnlijken aandrang tot mictie optreden.

Ik heb onder een aantal van ruim 35 patienten, bij welke ik een zoodanige inspuiting heb verricht, ook eenmaal een vrouw met een gezond blaasslijmvlies aangetroffen, die het besproken verschijnsel in zeer lichten graad gedurende korten tijd, ongeveer 24 uren, heeft vertoond.

Een gezond blaasslijmvlies wordt dus, zooals we zien, slechts zelden en dan nog weinig door methyleenblauw bevattende urine geprikkeld. Iets anders schijnt het mij evenwel, wanneer de mucosa vesicae zich in een toestand van irritatie bevindt. Want bij de twee patienten onder mijne proefpersonen, bij welke te voren symptomen daarvan aanwezig waren, meen ik een verergering van dien toestand onder invloed van het methyleenblauw te hebben bespeurd.

Waarneming XVI. Een gehuwde vrouw van 48 jaar, die 15 kinderen en twee malen abortus heeft gehad, wier laatste zwangerschap 10 jaren geleden is geëindigd, menstrueert sedert 6 jaren niet meer. 10 weken geleden is ze over een scherpe uitvloeijing uit de genitalia en een branderig gevoel bij het wateren gaan klagen. Ook zou ze dikke beenen hebben gekregen. Ze moet dikwijls wateren, heeft van tijd tot tijd pijnlijken aandrang tot urineloozing en heeft last van pijn bij het einde van de mictie.

Er is een vrij aanzienlijke, geelachtige, licht stinkende afscheiding uit de vagina. Lichte vulvitis, het ostium urethrae is wat gezwollen en is sterk rood gekleurd. Aan de portio vaginalis bestaat een ectropion met groote, verdacht uitziende erosies, voornamelijk aan de voorlip.

De hoeveelheid der afgescheiden urine is normaal, de reactie

licht zuur. De urine is vrij helder, vormelementen worden er niet in gevonden. Er bestaat echter met ongelijke tusschenpoozen een lichte albuminurie. De pols is niet gespannen. Er is geen vergrooting van het hart aanwezig, evenmin bestaat er een versterking van den tweeden aortatoon.

Uit de voorlip van de portio wordt een stukje geëxcideerd voor mikroskopisch onderzoek, het wondje met een paar hechtingen gesloten en een jodoformgaastampon in de vagina geapliceerd.

De tampon wordt een paar malen verwisseld en de vagina daarbij uitgespoten. Vier dagen later inspuiting van 50 mgr. methyleenblauw, in 1 gram water opgelost en gesteriliseerd.

Na ongeveer een dag zijn langzamerhand de blaasklachten verergerd. De urine reageert een enkelen keer alkalisch.

Een dag of vier later blijkt het blaasslijmvlies bij sondeeren hyperaesthetisch te zijn, de urine is meer troebel geworden.

Behandeling van het blaaslijden met bedrust, melkdiët, blaasspoelingen en instillaties met Ag NO_3 -oplossing en van de, niet maligne gebleken, erosies met tinctura Jodii. Na 3 weken wordt de patiënte zonder klachten ontslagen, om nog poliklinisch in observatie te blijven.

Waarneming XIX. Een gehuwde vrouw, 43 jaar oud, bij welke bijna drie jaar geleden de laatste zwangerschap, de dertiende, met de spontane geboorte van een normaal kind eindigde, die steeds normaal menstrueerde en ook overigens gezond was, kreeg 6 weken voor hare opname in de Vrouwenkliniek pijn rechts in den onderbuik, uitstralende in het rechterbeen. Volgens de mededeeling van haren huisarts febriciteerde de patiënte daarbij.

Zij werd toen behandeld met bedrust, diët, laudanum en plaatselijk met ijs. De pijn en de koorts verminderden daarbij

langzamerhand, recidiveerden ongeveer 3 weken later voorbijgaand, om ten slotte eenige dagen voor hare opname met grootere intensiteit weder op te treden. De pijn was nu echter wat lager gezeteld dan bij het begin van haar lijden. Het menstruatie-type was ongeregeld geworden.

De mictie was frequent en pijnlijk.

Het onderzoek leerde dat de genitalia externa normaal waren. In 't bijzonder bestond er geen roodheid van 't ostium urethrae en was er geen pus uit de urethra te drukken. De uterus lag in anteflexie. Vrij breed met dit orgaan verbonden was rechts een appelgrootte, gedeeltelijk elastische, gedeeltelijk — en wel rechts beneden — meer onregelmatige en harde tumor te voelen die niet met den rechter bekkenwand samenhang. Palpatie van den tumor veroorzaakte pijn. De percussie gaf op de plaats van den ook uitwendig te voelen tumor een licht gedempten toon.

De linker tuba was wat gezwollen.

Onder bedrust en applicatie van ijs verdween de bestaande lichte (38° max.) koorts in twee dagen.

De tumor rechts was na verloop van een week kleiner geworden, links was nu echter een soortgelijke, wat kleinere, week-elastische, bij palpatie pijn veroorzakende, adnex-tumor ontstaan.

Onder de aanwending van resorbentia verdween deze dubbelzijdige salpingo-oöphoritis snel, in ongeveer drie weken tijds.

De pijn bij 't wateren en de frequente aandrang tot mictie (beide in geringen graad aanwezig) waren gedurende de eerste drie weken van haar verblijf in de Kliniek dezelfde gebleven als bij hare opname. De urine werd in normale hoeveelheid afgescheiden, reageerde zuur, bevatte geen eiwit, was een enkele maal licht troebel. Er waren soms eenige blaasepitheliën in te vinden.

Aan het ostium urethrae was nooit roodheid te zien; er was nooit pus uit de urethra te drukken.

't Hart vertoonde geen afwijkingen. Er was geen versterking van den tweeden aortatoon waar te nemen. De pols was niet gespannen.

Drie weken na hare opname werd een injectie van 50 mgr. methyleenblauw verricht, waarvan de uitscheiding ongeveer drie dagen duurde.

Een paar dagen na de inspuiting waren de klachten over pijn bij de mictie verergerd. Lichte blaastenesmi waren opgetreden. Deze verschijnselen namen langzamerhand in hevigheid toe en bereikten hun maximum ongeveer een week na de injectie.

De urine was meer troebel, soms alkalisch reageerende, bevatte enkele keeren sporen eiwit, terwijl er hoe langer hoe meer blaasepitheliën en leucocyten in gevonden werden.

Tijdens het, overigens niet zeer hooge, maximum der verschijnselen klaagde de patiënte gedurende een paar dagen over in den buik uitstralende pijnen beiderzijds in de nierstreek. In het urinesediment werden op die dagen een aantal cellen aangetroffen, die het aspect van nierbekkenepitheliën vertoonden. Later werden dergelijke cellen niet meer gevonden.

De patiënte werd met bedrust, melkdiët, blaasspoelingen en $Ag.NO_3$ instillaties behandeld en na eenigen tijd zonder klachten ontslagen om in poliklinische nabehandeling over te gaan. De urine was toen helder, bevatte geen albumen, doch vertoonde soms nog een zwak alkalische reactie.

Zooals uit de beide vermelde histories blijkt, zijn de verschijnselen van irritatie, resp. lichte ontsteking van het blaas-slijmvlies in aanzienlijke mate verergerd na de intra-musculaire methyleenblauw-injectie.

Dat deze verergering spontaan zou zijn ontstaan of door de verdere inwerking van de oorzaken die voor de reeds vroeger aanwezige verschijnselen aansprakelijk moeten worden geacht, is niet wel aan te nemen. Want bij beide patiënten waren de bij hunne opname aanwezige symptomen, gedurende den tijd dat zij hier geobserveerd waren, dezelfde gebleven. En die observatie-tijd was bij de tweede patiënte eene van drie weken, terwijl bij de eerste de kortere duur van den tijd, gedurende welken ik haar hier kon waarnemen, vergoed wordt door het feit dat de subjectieve verschijnselen reeds van af eenige weken voor hare opname dezelfde intensiteit hadden. Daarbij komt nog dat gedurende haar verblijf in de Kliniek het ostium urethrae niet meer in zoo sterke mate als vroeger aan de inwerking van het scherpe vaginale ecoulement is blootgesteld geweest. Want de bij hare opname aanwezige blaasprikkelingsverschijnselen beschouw ik als het gevolg van een door de uitvloeiing veroorzaakte en verder voortgeleide ontsteking van het slijmvlies van de urethra.

Andere momenten, waardoor de verschijnselen van den kant van het blaasslijmvlies meer op den voorgrond getreden zouden kunnen zijn, heb ik in beide gevallen evenmin kunnen ontdekken. In 't bijzonder wil ik er op wijzen dat bij geen van beide patiënten eenig instrument door de urethra is ingevoerd voordat de cystitische symptomen reeds hun maximum hadden bereikt, en dat 't onderzoek naar de aanwezigheid van blaassteen negatief is uitgevallen.

Ik kan mij dus het toenemen der besproken verschijnselen in deze gevallen niet anders verklaren dan door aan te nemen, dat dit onder invloed van de methyleenblauw-injectie, of liever, van wat daarop is gevolgd, heeft plaats gehad.

Het verdient daarbij opmerking dat ik, om de uitscheiding van het blauw na te gaan, de patiënten gedurende de eerste drie uren

na de injectie ieder half uur, later alle drie uren, liet urineeren.

Nu komt het mij niet onmogelijk, zelfs volstrekt niet onwaarschijnlijk voor, dat deze frequente mictie als zoodanig eenigen prikkel uitoefent, waardoor een reeds aanwezige irritatie van de mucosa vesicae in intensiteit zou kunnen toenemen.

Wat er in de onderhavige gevallen voor rekening van dezen prikkel komt, is natuurlijk niet te zeggen; maar het komt mij onwaarschijnlijk voor dat alles daarvan afhankelijk zoude kunnen zijn, temeer daar geen mijner andere patiënten op eenigerlei wijze op dezen prikkel heeft gereageerd. Ik meen dan ook in deze gevallen het optreden der meer ernstige verschijnselen van cystitis te moeten toeschrijven aan de plaatselijke inwerking van het in de urine aanwezige methyleenblauw en dat met te meer recht te mogen doen omdat, zooals we reeds boven gezien hebben, prikkelingsverschijnselen zich na toediening van grootere hoeveelheden ook bij volkomen normaal blaasslijmvlies voordoen, zonder dat frequente mictie heeft plaats gehad.

Volgens mijne indrukken is dus het, zij het ook nòg zoo licht, ontstoken blaasslijmvlies uitermate gevoelig zelfs voor kleine hoeveelheden methyleenblauw (of derivaten van deze stof) en zou door de inwerking daarvan een aanwezige ontstekingsstoestand van het slijmvlies in niet onbedenkelijke mate kunnen verergeren.

In het laatst vermelde geval hebben we verder gezien dat er gedurende een paar dagen een aantal op nierbekkenepitheliën gelijkende cellen in de urine te vinden waren, terwijl de patiënte over pijnen beiderzijds in de nierstreek ging klagen, welke pijnen in den buik uitstraalden.

Het komt mij op grond dezer verschijnselen waarschijnlijk voor, dat gedurende deze dagen de nierbekkens in een toestand van prikkeling hebben verkeerd. De bedoelde verschijnselen

hebben zich een week na de injectie van het methyleenblauw voorgedaan, dus korten tijd nadat de beide nierbekkens gedurende drie dagen in contact met methyleenblauw bevattende urine geweest waren. De prikkelingssymptomen van de zijde van het blaasslijmvlies hadden toen eveneens hun maximum bereikt.

Moet nu de prikkeling van het nierbekken worden beschouwd als uitgaande van de irritatie van het blaasslijmvlies, of is zij naast deze laatste als een gevolg van de plaatselijke inwerking van het door de nieren uitgescheiden methyleenblauw (of van derivaten van deze stof) op te vatten?

Naar het mij voorkomt, is de laatste opvatting met het oog op het feit dat de verschijnselen van prikkeling van het nierbekken slechts van zoo voorbijgaanden aard waren, terwijl er van een plaatselijke behandeling, zooals van de cystitische verschijnselen, geen sprake kon zijn, niet uit te sluiten. Opmerkelijk is het evenwel dat de symptomen eerst eenige dagen na de uitscheiding van het methyleenblauw aan het licht zijn getreden. We moeten dan aannemen dat het contact met de door de nieren uitgescheiden producten van de ingespoten stof den prikkelingstoestand in het leven heeft geroepen, doch dat de irritatie nog is toegenomen, nadat de oorspronkelijke prikkel reeds had opgehouden te werken.

Hetzelfde is het trouwens met de cystitis. Ook daar zijn de verschijnselen nog toegenomen, toen reeds het voornaamste agens niet meer aanwezig was.

Wanneer we nu van de plaatselijke inwerking van het methyleenblauw op de weefseloppervlakten, zooals wij deze hierboven bespraken, overgaan tot de vermelding van de locale inwerking van de in het weefsel gebrachte kleurstof, dan zien wij dat in de litteratuur gevallen worden medegedeeld waarin

onderhuidsche injecties van methyleenblauw door een plaatselijke zwelling werden gevolgd. Een dergelijke zwelling bleef dan eenige dagen lang bestaan en gaf een enkelen keer aanleiding tot het optreden van een beperkte huidnekrose.

Uitgebreidere intumescenties schijnen echter alleen voor te komen bij het aanwenden van geconcentreerde oplossingen. Althans, ik herinner mij niet iets dergelijks vermeld te hebben gezien in het zeer groot aantal gevallen, waarin een niet geconcentreerde oplossing werd ingespoten.

Bovendien kan hierbij wellicht ook de aanwezigheid van microben in de oplossing van invloed zijn. Het is daarom van belang bij inspuitingen van methyleenblauw de injectievloeistof vooraf te steriliseeren. De stof verandert daardoor niet van samenstelling of van eigenschappen.

Kleine induratieknobbeltjes zijn ook bij geringere concentratie der oplossing waargenomen. Men vermijdt ook deze echter geheel, als men, zooals ACHARD en CASTAIGNE aanraden, niet subcutaan, maar intramusculair inspuit.

Bij de inspuitingen die ik zelf heb verricht, gebruikte ik steeds een gesteriliseerde 5% oplossing van methyleenblauw, waarvan ik 1 c.c. onder antiseptische cautelen intramusculair, in de bilspiers, toediende. Nooit zag ik eenigerlei zwelling of roodheid optreden, en in twee gevallen, XXI en XXVI, in welke de aan eclampsie met intracranieele bloeding lijdende patiënten resp. 31 en 16 uren na de inspuiting gesuicomeerd zijn, kon ik mij bij de autopsie overtuigen dat de injectie geenerlei plaatselijke irritatie had veroorzaakt. Tevens bleek toen dat het blauw geheel was geresorbeerd ¹⁾).

¹⁾ PÉRES zag bij een autopsie 5 uren na de injectie alleen nog wat blauw in 't onderhuidsche celweefsel. Geen spoor daarentegen in de spier, waarin 't grootste deel der injectie had plaats gehad.

De algemeene inwerking van het methyleenblauw op het dierlijk organisme bestaat hoofdzakelijk in het teweegbrengen van een verminderde prikkelbaarheid van het zenuwstelsel, vervolgens, wanneer het in hooge doses — tot 300 mgr. per K. G. dier — wordt toegediend, in het te voorschijn roepen van spierzwakte en sensibiliteitsvermindering en ten slotte, als de genoemde dosis overschreden wordt, in het veroorzaken van anurie. De dood volgt dan binnen 3 tot 4 uren onder de verschijnselen van progressieve asphyxie en is het gevolg van een door het methyleenblauw veroorzaakte verandering van het haemoglobine in methaemoglobine (COMBEMALE).

Op den bloedsomloop schijnt het methyleenblauw geen invloed uit te oefenen. Ook de stofwisseling wordt niet, althans niet noemenswaard, geïncfluenceerd; in de ureumuitscheiding is bij de toediening van methyleenblauw geen verandering te bespeuren (DE VILLEFOSSE).

Twijfelachtig is 't of de lichaamstemperatuur een geringe daling ondergaat.

Een invloed op de nieren door toediening van geringere doses is door sommigen beschreven in den vorm van licht vermeerderde urineafscheiding en een verbetering van eventueel bestaande albuminurie. Ik heb soms eenige vermeerdering, soms een lichte vermindering van het urine-quantum meenen waar te nemen, doch geloof ten slotte niet dat het methyleenblauw daarvan de eigenlijke oorzaak is geweest. Van verbetering van eenige albuminurie heb ik zelf niets waargenomen.

Therapeutisch is deze stof sedert 1878 bij verschillende aandoeningen toegepast. Bij epitheliomen plaatselijk aangewend, is het inwendig toegediend bij tabes dorsalis, bij neuralgieën, in gevallen van diabetes, van chronische nephritis en nog van vele andere aandoeningen. De beste resultaten heeft

men er mede verkregen bij de behandeling van malarialijders.

De giften waarin het wordt en werd gegeven, bedragen 50—500 m.gr. pro die, een dosis die door sommigen tot 1 gram werd opgevoerd, o. a. door RICHARD D'AULNAY bij gonorrhoea en door BOINET en TRINTIGNAN bij malaria.

De uitscheiding van het methyleenblauw heeft, zooals ik reeds boven vermeldde, bijna geheel plaats langs den weg der nieren. Het verschijnt in de urine gedeeltelijk als het oorspronkelijke methyleenblauw, waarbij het een min of meer groene kleur aan de urine geeft, gedeeltelijk gereduceerd in den vorm van leukoderivaten of chromogenen.

We zullen in het vervolg op deze chromogeen-uitscheiding door de nieren uitvoerig terugkomen.

Een klein gedeelte van het per os toegediende methyleenblauw wordt met den verderen darminhoud weder per rectum verwijderd. Uitscheiding van subcutaan (of intramusculeair) ingespoten methyleenblauw in den darm met daarop volgende eliminatie per rectum is, voor zoover mij bekend, nergens vermeld en door mij evenmin waargenomen.

Daarentegen hebben SILVESTRI en BADUEL ingespoten methyleenblauw in twee gevallen resp. na 25 minuten en na 1 uur 45 minuten in den maaginhoud zien overgaan. Ik was bij mijne observaties slechts eenmaal in de gelegenheid dit na te gaan. *Waarneming IX* geschiedde bij eene eclamptica, die herhaaldelijk braakte. In de uitgebraakte vloeistof kon ik noch 1 uur na de injectie, noch 16 uren later, methyleenblauw of chromogeen aantoonen.

In speeksel en zweet zag ik, evenals anderen, nooit blauw optreden. Naar chromogeen in het speeksel heb ik slechts eenmaal gezocht, met negatieven uitslag. Zweet heb ik nooit in voldoende hoeveelheid voor de chromogeen-reactie kunnen verkrijgen.

Dit geldt eveneens van het in de vagina aanwezige slijm waaraan nimmer eenig spoor van blauwe verkleuring te herkennen was.

In het secreet van de borstklier zagen SICARD en MERCIER nooit blauw of chromogeen optreden. Onder een aantal van vijf moeders, waarvan ik het zog op de aanwezigheid van deze stoffen heb onderzocht, heb ik slechts bij eene, ongeveer 20 uren na de injectie, een duidelijke, zij het ook niet zeer intensieve, chromogeenreactie kunnen constateeren. In dit geval, No. V, was de inspuiting 7 uren post partum verricht. In de uitscheiding door de nieren was een duidelijke vertraging waar te nemen.

De overgang van geïnjectieerd methyleenblauw in een pleuritisches exsudaat is door NESTI waargenomen.

Van veel meer gewicht is het overgaan van het blauw of zijne derivaten in den inhoud van de zwangere baarmoeder. Het bestudeeren van dezen overgang brengt ons met interessante feiten en problemen in aanraking. Ik hoop deze elders te bespreken.

We zagen dus dat zeer kleine hoeveelheden van het methyleenblauw langs verschillende wegen het lichaam kunnen verlaten; het overgrootste deel wordt echter door de nieren uitgescheiden.

Reeds in 1890 hebben EHRLICH, PIOTROSKI en GALLIARD bij hunne therapeutische proefnemingen met methyleenblauw opgemerkt dat in sommige gevallen van nierraandoeningen de kleurstof eerst later dan gewoonlijk in de urine verscheen.

ACHARD en CASTAIGNE echter hebben hiervan het eerst een methodisch gebruik gemaakt tot het nagaan van het uitscheidingsvermogen van de nieren.

In April 1897 deden deze beide geleerden hunne eerste

mededeeling over het onderzoek van de „perméabilité rénale” door middel van het methyleenblauw aan de „Société médicale des hôpitaux.”

De auteurs, die later het onderwerp ter hand hebben genomen, spreken ook meestal over het onderzoek naar de permeabiliteit der nieren, hoewel zij er herhaaldelijk zelf op wijzen dat de nieren niet als filterapparaat moeten worden beschouwd. Doch niet allen houden zich aan deze opvatting en sommigen spreken zelfs van de „perméabilité du filtre rénal”. Het schijnt mij toe dat het, om een dergelijke onjuiste opvatting van de nierfunctie te voorkomen, 't beste is om het woord nier-permeabiliteit niet te gebruiken. Ik zal dus spreken van het onderzoeken van het uitscheidingsvermogen der nieren of van het nagaan van de nierfunctie door middel van het methyleenblauw.

De methode van ACHARD en CASTAIGNE is in 't kort de volgende: Van een gesteriliseerde 5 % oplossing van echt methyleenblauw wordt 1 c.c. onder antiseptische voorzorgen intramusculair, het beste in de bilspieren, geïnjicieerd.

Dadelijk voor of na de inspuiting moet de patiënt zijn blaas ontledigen. Vervolgens laat men hem alle uren wateren en vangt telkens de geloosde urine afzonderlijk op.

De urines kleuren zich hoe langer hoe meer groenblauw, blijven een poos lang dezelfde kleur behouden en verminderen dan langzamerhand weer in intensiteit van kleur. Indien men twijfelt of de urine methyleenblauw bevat, kan men haar met wat chloroform schudden. De chloroform bezinkt wanneer men met schudden ophoudt en krijgt daarbij door de sporen blauw, die worden meegenomen, een blauwe kleur.

De eerste mededeeling betrof 67 personen, gezonde en zieke. De resultaten, in zeer vele gevallen door de autopsie met betrekking tot het al of niet aanwezig zijn van nierlaesies

gecontroleerd en met de klinische gegevens in overeenstemming, waren de volgende: Bij een gezond mensch is de urine van het eerste half uur reeds zwak gekleurd; na een uur is de blauwe kleur duidelijk; ongeveer na 4 uren wordt het maximum bereikt. Gedurende eenige uren blijft de uitscheiding maximaal om daarna te verminderen en na 35 tot 50 uren op te houden.

Bij een patiënt, wiens nieren slecht functionneeren, verschijnt het blauw eerst 2, 3, 4 uren of nog langer na de injectie in de urine. De duur van de uitscheiding kan zeer verkort of zeer verlengd zijn, in één woord, de uitscheiding is een zeer onregelmatige. Het grootste gewicht hechten echter de auteurs aan een vertraging van het begin der eliminatie tot na het eerste uur.

Een tweede mededeeling van ACHARD en CASTAIGNE bevestigde de vroegere resultaten.

Door verschillende onderzoekers zijn deze experimenten omtrent de uitscheiding van het methyleenblauw in gevallen van allerlei aandoeningen voortgezet. Met enkele uitzonderingen hebben allen daarbij in hoofdzaak de methode van de voorstellers gevolgd. Dat speciaal de intramusculaire injectie van het blauw vrij algemeen ingang vond is begrijpelijk, wanneer men bedenkt dat bij de ingestie van het blauw in de maag de resorbeerende werkzaamheid van dit orgaan een bijkomende factor is, wiens invloed liever moet worden vermeden, terwijl de onderhuidsche injectie kleine onaangenaamheden, die ik reeds heb genoemd, ten gevolge kan hebben.

ACHARD en CASTAIGNE zeggen dat hun procédé een middel is niet om zich een oordeel te vormen over den staat, waarin de nieren verkeerden, maar om de functie van de nieren te kunnen nagaan.

Door sommigen wordt daartegen aangevoerd dat het nagaan van de eliminatie van deze kleurstof volstrekt geen recht

geeft om te oordeelen over de uitscheiding van de overige in het bloed aanwezige stoffen, die door de nieren moeten worden uitgescheiden.

Ik kan met deze tegenwerping niet meegaan. Het methyleenblauw wordt uitgescheiden in de tubuli contorti, zoodat BARD, m. i. zeer terecht heeft gezegd dat men door de methyleenblauwproef van ACHARD en CASTAIGNE slechts de „*secrétion tubulaire*” van de nier controleeren kan. Dit schijnt mij echter eerder een voordeel dan een nadeel van de methode. Want sedert de onderzoekingen van HEIDENHAIN, NUSSBAUM, MÖBIUS, GLAEVECKE, LANDOIS en anderen weten we dat het juist de tubuli contorti zijn, die de specifieke urinebestanddeelen uitscheiden. Voor de meeste, meer gecompliceerde, stofwisselingsproducten is dit wel is waar niet bewezen — we kennen deze stoffen immers niet nauwkeurig — maar is het toch in analogie met de stoffen, waarvoor het wel is aangetoond, zeer waarschijnlijk. En waar we de nierfunctie willen nagaan, interesseert ons juist de uitscheiding van de bovenbedoelde stoffen in 't bijzonder, omdat we weten dat deze, of sommige dezer, wanneer ze niet worden uitgescheiden, vergiftigingsverschijnselen te weeg kunnen brengen.

Hoewel ik het nu zeer wel mogelijk, en zelfs met LÉPINE waarschijnlijk acht dat iedere stof een eigen eliminatie-coëfficiënt bezit, zoo geloof ik toch niet dat het verschil tusschen deze coëfficiënten van de stoffen, die door de cellen der tubuli contorti worden uitgescheiden, tenzij bij uitzondering, zeer belangrijk is. Want bij een gebrekkige nierfunctie zijn de in de urine chemisch herkenbare organische stoffen tamelijk wel evenredig verminderd. En wat de in nauwkeurige chemische samenstelling onbekende stofwisselingsproducten, die de organische urine-vergiften zijn, betreft, zoo heb ik herhaaldelijk mij ervan kunnen overtuigen, dat bij een geringe giftigheid

eener urine de verschillende vergiftige eigenschappen vrijwel in gelijke mate waren afgenomen. Waar het nu verder gebleken is dat in de vele goed geobserveerde gevallen op zeer enkele uitzonderingen na, een duidelijke overeenkomst was waar te nemen tusschen de klinische verschijnselen van nierinsufficiëntie en de resultaten van de methyleenblauwproef, en waar de resultaten naar het onderzoek der nierfunctie door middel van de methyleenblauwproef en door het bepalen van de giftigheid der urine, — zooals we later nog bij het mededeelen van sommige mijner observaties zullen zien, en zooals, meen ik, ook reeds door anderen gezien is — met elkander overeenstemmen, daar acht ik mij gerechtigd om als mijne overtuiging uit te spreken dat de methyleenblauwproef volgens ACHARD en CASTAIGNE voor het onderzoek omtrent het elimineerend vermogen van de nieren van zeer veel nut kan zijn.

Ik heb, zooals ik reeds mededeelde ruim een dertigtal methyleenblauwinjecties verricht en ging daarbij steeds op de zoo aanstonds te beschrijven, in hoofdzaak door ACHARD en CASTAIGNE aangegeven, wijze te werk.

Het door mij gebruikte methyleenblauw vertoonde, zooals de Heer SCHMIDT, Apotheker aan het Binnen-Gasthuis zoo welwillend was voor mij te controleeren, de vereischte, boven beschreven, spectroscopische eigenschappen, terwijl de herkomst — Dr. GRÜBLER, Leipzig — de zuiverheid garandeerde. Het werd in hoeveelheden van 2 gram van een 5 % oplossing in fleschjes, met parafine afgesloten, gesteriliseerd, afgeleverd door de Apotheek van het Binnen-Gasthuis. Telkens werd onmiddellijk voor het gebruik een fleschje opengemaakt en een gram in een PRAVAZ'spuitje opgezogen, hetzij direct uit 't fleschje, hetzij na overgieten van den inhoud in een gesteriliseerd kopje.

Na de gewone desinfectie werd de inhoud van het spuitje

in de gluteaalmusculatuur geïnjicieerd en dadelijk een groote pleister op het steekwondje geplakt. De injectie veroorzaakte nimmer een noemenswaarde pijn. Wanneer soms de huid in de omgeving door eenig blauw verontreinigd was, werd dit het best door wrijven met een watje met alcohol verwijderd ¹⁾.

Door de applicatie van een sublumaatwatje onder de injectieplaats tijdens het inspuiten werd voorkomen dat de omtrek der genitalia met blauw werd bezoedeld.

Dadelijk voor of dadelijk na de injectie werd de blaas ontledigd, hetzij spontaan, hetzij door het inbrengen van een katheter.

De geloosde urine werd dan op eiwitgehalte, etc. onderzocht. Vervolgens liet ik de patiënten om het kwartier urineeren totdat in de urine duidelijk methyleenblauw aanwezig was, daarna eerst een paar maal om het half uur, dan om het uur en als de uitscheiding ongeveer haar maximum had bereikt, om de 2 of 3 uren. Het laatste werd meestal volgehouden totdat de uitscheiding geëindigd was.

In gevallen waarin geen spontane mictie op de gewenschte tijden verwacht kon worden (narcose, coma, etc.) bracht ik een katheter van PEZZER in, die met een klemmetje gesloten werd. Op de bepaalde tijden werd dan de urine opgevangen. Dikwijls werd de katheter weggenomen als de uitscheiding haar maximum had bereikt en werd verder de spontaan geloosde urine onderzocht.

Van de verkregen urines werd eerst de reactie en zoo mogelijk het S. G. bepaald, daarna het gehalte aan methyleenblauw nagegaan.

— — — — —

¹⁾ Sterkere bevestiging van de handen door methyleenblauw is het best door afwisselend wasschen en borstelen met water en zeep en in zure alcohol te verwijderen.

Bij twijfel over al of niet aanwezig zijn van sporen blauw werd de boven beschreven chloroformproef toegepast.

Het gehalte aan methyleenblauw van de verdere porties urine werd schattenderwijze bepaald. Wel hebben ACHARD en CASTAIGNE een methode aangegeven om de hoeveelheid blauw nauwkeurig te bepalen, maar dat is een omslachtige wijze van doen, die bij de vele proeven urine, die moeten worden onderzocht, een veel te grooten tijd zou in beslag nemen. Voor zoover mij bekend is, is zij dan ook nimmer, ook verder niet door de voorstellers, toegepast. Daarentegen is de schatting naar de meer of minder intensieve blauwe of groene verkleuring der urine praktisch volkomen voldoende.

Men voert deze het beste uit door van de verschillende porties urine-proefjes in even dikke reageerbuisjes naast elkander te zetten en deze achtereenvolgens bij doorvallend en opvallend daglicht (het best bij opvallend licht tegen een witten achtergrond) te beschouwen en het kleurverschil te noteeren.

Bij eenige oefening leert men ook van afzonderlijke proefjes het blauwgehalte vrij nauwkeurig schatten. Vergelijking blijft echter steeds het beste. Bij mijne eerste onderzoekingen teekende ik steeds de kleur op omschrijvende wijze op. Later gaf ik aan de urine cijfers voor hun blauwgehalte van 0—10 en kon daarmede mijne aantekeningen vereenvoudigen.

Een minder ervarene zou zich de schatting gemakkelijker kunnen maken door een methyleenblauw-uitscheiding bij normale nierfunctie na te gaan en dan waterige oplossingen van methyleenblauw te maken die ieder een even groot blauwgehalte bezitten als de verschillende urineproefjes na de bedoelde injectie, van het begin der uitscheiding tot het maximum 10 in getal als voorbeeld genomen. Deze waterige oplossingen zouden dan kunnen worden bewaard en op hun beurt als vergelijkingsobjecten dienst kunnen doen.

Bij het gebruiken van reageerbuisjes die reeds vroeger methyleenblauwhoudende urine hebben bevat, moet men zich van te voren goed overtuigen dat deze buisjes zelf geen blauwe kleur vertoonen. Want het methyleenblauw zet zich, bij langdurig staan in het buisje, dikwijls zoo vast aan het glas, dat het door gewoon schoonmaken niet te verwijderen is.

Wat mijne resultaten in 8 gevallen van normale nierfunctie betreft: Het begin der eliminatie had plaats van 20 tot 30 minuten na de injectie, soms nog vroeger, een enkelen keer later, tot 40 minuten post injectionem. Het maximum begon van 1 u. 25 tot 5 uur post injectionem en duurde van 15 uren tot 28 uren na de inspuiting. Soms volgde op dit eerste een tweede, kleiner maximum, b. v. van 32 tot 38 uur p. inj. Een anderen keer was dit slechts schijnbaar het geval, daar in den tusschentijd de urine en dus ook het blauwgehalte door veel melkdrinken sterk verdund was. Na het maximum nam het kleurstofgehalte soms eerst snel, dan langzaam, in andere gevallen geheel langzamerhand af om na 63 tot 70 uren te verdwijnen. Een enkelen keer duurde de uitscheiding nog wat langer, ietwat frequenter kwam het voor dat na de verdwijning nog in enkele porties urine kleine hoeveelheden kleurstof werden aangetroffen, b. v. na 85 of 90 uren.

Zooals men ziet komen ook deze resultaten in hoofdzaak overeen met die van ACHARD en CASTAIGNE. Alleen is de duur van de uitscheiding, dien ik gevonden heb, wat langer dan de hunne. Dit was trouwens door anderen reeds opgemerkt. Zoo noteert o. a. BOURG in zijn Thèse (Paris, 1897, n°. 620) een uitscheidingsduur van 72 uren.

Dat ook bij normaal functionneerende nieren na verdwijning der kleurstof uit de urine daarin later nog weer kleurstof kan voorkomen, is minder bekend, waarschijnlijk tengevolge van het feit dat na de verdwijning de urines niet verder onderzocht

werden. Trouwens vele der observaties van de vroegere auteurs zijn slechts weinig nauwkeurig verricht, zoodat alleen de tijd van verschijnen van het blauw in de urine en de tijd van verdwijnen van de kleurstof wordt opgegeven, terwijl over het tusschenliggende tijdvak, speciaal wat betreft de regelmatigheid van de uitscheiding, slechts weinig wordt medegedeeld. En juist dit laatste kan in pathologische gevallen van veel gewicht zijn, zooals we nog later zullen zien.

Het methyleenblauw kan ook nog, zooals reeds is vermeld, onder een anderen vorm worden uitgescheiden.

VOISIN en HAUSER ¹⁾ vestigden spoedig na de eerste publicatie van ACHARD en CASTAIGNE de aandacht op de uitscheiding van het ingespoten blauw, nadat het in ongekleurde derivaten is omgezet.

Het belangrijkste van deze derivaten is het gemakkelijkst in weinig gekleurde urines aan te toonen door het verwarmen der zuur gemaakte urine. Reeds in 1891 had GAILLARD opgemerkt dat, wanneer de urine van met methyleenblauw behandelde personen ongekleurd was, men de aanwezigheid van het blauw duidelijk kon maken door wat azijnzuur bij de urine te voegen en haar in een reageerbuisje te verwarmen. Hij voegde er aan toe dat men door hetzelfde procédé de bleek-groene kleur van sommige urines in een donkergroene kan doen veranderen.

GAILLARD heeft echter niet opgemerkt dat de groene kleurstof, welke door verwarmen met azijnzuur uit dit chromogeen gevormd wordt, niet het echte methyleenblauw is. Het is een bijzondere blauwgroene kleurstof, die van het methyleenblauw verschilt door hare onoplosbaarheid in chloroform. Van deze

¹⁾ Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie, no. 42. 27 mai 1897.

eigenschappen kan men partij trekken om de stof in sterk gekleurde urines aan te toonen. Daartoe behandelt men deze eenige malen met chloroform, die het methyleenblauw aan de urine onttrekt. Door verwarmen met azijnzuur kan men dan in de ontkleurde urine naar het chromogeen zoeken.

Dit leukoderivaat is niet hetzelfde als het product dat de chemici met den naam methyleenwit aanduiden, want het laatste is in aether en in chloroform oplosbaar. De ontstaande groene kleurstof is ook verschillend van het als methyleengroen bekende chemische lichaam, dat eveneens in chloroform oplosbaar is. Uit dit chromogeen kan overigens weer een echt blauw ontstaan, wanneer men er ijzerchloride of zoutzuur en zink op laat inwerken onder toevoeging van een overmaat van soda.

Het besproken product is dus in ieder geval een lichaam dat het methyleenblauw zeer nabij komt. Het vertoont dan ook spectroscopisch dezelfde absorptie-strepen als het blauw.

Of het identisch is met het leukoderivaat waarover we boven gesproken hebben bij de behandeling der chemie van het methyleenblauw, blijft de vraag.

De geheele kwestie der leukoderivaten en hunne uitscheiding is trouwens nog grootendeels terra incognita. Dat niet altijd precies hetzelfde chromogeen wordt uitgescheiden is mij wel gebleken uit het enkele malen door mij waargenomen feit dat de groene kleurstof, na verwarming van chromogeen bevattende urine met azijnzuur verkregen, wel in chloroform oplosbaar was.

De leukoderivaten ontstaan door de inwerking van levende elementen.

LINOSSIER en BARJON hebben in de zitting van 19 Maart 1898 van de Société de Biologie als hunne overtuiging medegedeeld dat altijd als de urine alkalisch is, welke ook de oorzaak

der alkaliteit zij, het blauw in den vorm van chromogeen wordt uitgescheiden.

In hoofdzaak heb ik deze meening bevestigd gevonden en wel in dien zin, dat naarmate de urine meer alkalisch was, er in de urine meer chromogeen dan blauw gevonden werd. Ook bij lichtzure urine echter kan soms het blauw in hoofdzaak als chromogeen worden geëlimineerd, terwijl ik een enkelen keer alkalische urines zag die veel blauw en slechts weinig chromogeen bevatten.

Dit chromogeen vormt zich niet in vitro na toevoeging van alkaliën, evenmin bij aanwezigheid van verse weefsels, zelfs niet bij langdurig contact met alkalische urine en den levenden blaaswand. Dit laatste heb ik nagegaan door bij een mannelijk konijn ongeveer 20 c.c. van een door methyleenblauw helderblauw gekleurde physiologische zoutsolutie door een katheter in de blaas te brengen, daarna de urethra dicht te binden en zoo het methyleenblauw gedurende ruim 12 uren in de blaas in contact te laten met een steeds grootere hoeveelheid alkalische urine. Na verwijdering der ligatuur werd een groote hoeveelheid sterk alkalische, groengekleurde urine geloosd, die geen spoor chromogeen bevatte.

Het chromogeen verschijnt dus vooral in de urine wanneer deze reeds bij hare vorming alkalisch is. In overeenstemming hiermede is het feit dat het blauw door konijnen die alkalische urine produceeren, bijna geheel in den vorm van chromogeen wordt uitgescheiden, tenzij het in zeer groote dosis wordt toegediend. En evenzoo komt hiermede overeen dat ik in het alkalische secreet der borstklier eens chromogeen en geen blauw vond, evenals het feit dat ik in het alkalische vruchtwater alleen chromogeen vond.

Een ander ongekleurd derivaat ontwikkelt zich onder invloed van microben in culturen waaraan methyleenblauw is toegevoegd.

De voedingsmedia worden spoedig ontkleurd; schudt men ze echter met lucht, dan komt de kleur terug. Indien men met stikstof schudt, blijft de kleur weg. Het is dit chromogeen dat zich vormt in urines, die bij de mictie blauw waren en die bij langer staan door de rotting ontkleuren. Men ziet dan soms nog groene strepen dwars door de urine loopen, of alleen de bovenste of de onderste laag lichtgroen gekleurd terwijl de rest geen kleuring vertoont. Schudt men deze urines even, dan hernemen zij voor korten tijd hunne oorspronkelijke, egale kleur. Herhaalde malen heb ik waargenomen dat ook door verwarmen met azijnzuur deze urines weder groen worden. In dat opzicht komt dit chromogeen dus met het andere overeen. Dit laatste echter is niet door schudden met lucht in gekleurden vorm over te brengen.

Het microben-chromogeen, — om het duidelijkheidshalve nu maar eens zoo te noemen, — ontstaat dus ook bij aanwezigheid van levende elementen en alkaliteit in *statu nascendi*.

Ik acht het waarschijnlijk dat het chromogeen in urines die door cystitis alkalisch zijn, en dit dus eerst in de blaas worden, op dezelfde wijze ontstaat als bij de fermentatie der urine in vitro. Het zou mij dus niet verwonderen, indien het bleek dat dergelijke urines door schudden met lucht een sterkere groene kleur gingen vertoonen ¹⁾.

De mogelijke ontkleuring van blauw bevattende urine bij lang staan maakt het wenschelijk niet-versche urines, wanneer zij neutraal of alkalisch zijn, eerst te schudden voor men tot schatting van het blauw-gehalte overgaat.

Het gehalte aan chromogeen bepaalde ik van iedere proef urine, die ik op methyleenblauw onderzocht.

¹⁾ Ik heb dit niet kunnen nagaan, daar ik mij, met het oog op de vermelde gevallen van cystitis, van inspuitingen van methyleenblauw in dergelijke gevallen verder onthouden heb.

De beste wijze van doen is mij deze gebleken: men doet een weinig 10 % azijnzuur in het voor $\frac{2}{3}$ met urine gevulde reageerbuisje, schudt even om en verwarmt nu het bovenste gedeelte van de vloeistof tot het kookt. Bij aanwezigheid van chromogeen neemt het verwarmde deel van de, gewoonlijk door methyleenblauw geheel gekleurde, urine een sterker groene tint aan. Men kan dan door vergelijking met het onderste vloeistofgedeelte door schatting het chromogeen-gehalte bepalen en door naast elkander plaatsen van de buisjes, evenals bij de methyleenblauw-schatting, de verschillen in chromogeen-gehalte nagaan. Ook dit heb ik mij langzamerhand aangevend in cijfers van 0—10 op te tekenen.

Op twee dingen wil ik hierbij nog opmerkzaam maken. Ten eerste dat men soms de urine een oogenblik doorkoken moet om het aanwezige chromogeen geheel in groen om te zetten, en ten tweede, dat men na de verwarming de urine eenige oogenblikken moet laten staan vóór men de kleur bepaalt. De kleuring wordt dan gewoonlijk toch nog iets sterker. Bij te lang staan echter vermengt zich de boven- met de onderlaag en het kleursverschil wordt daardoor uitgewischt.

Bij gezonde mensen wordt in de meeste gevallen het chromogeen, in geringere quantiteiten, ongeveer parallel met het methyleenblauw uitgescheiden. Soms is, zonder dat daarvoor een oorzaak bekend is, slechts van tijd tot tijd eenig chromogeen in de urine te vinden, een enkelen keer heeft ook bij zure urine de uitscheiding in den vorm van chromogeen de overhand.

Het komt voor dat eerst het chromogeen in de urine verschijnt en pas eenigen tijd later het methyleenblauw. ACHARD en CASTAIGNE meenden in deze „*élimination dissociée*” een teeken te zien van lichtere stoornissen in de functie van de

nieren. Deze opvatting is voor sommige gevallen ongetwijfeld juist, maar zij heeft toch veel van hare waarde verloren sedert wij door LINOSSIER en BARJON op een samenvallen van chromogeen-productie en alkaliteit der urine zijn opmerkzaam gemaakt. Verder kan in pathologische gevallen de chromogeen-productie en eliminatie waarschijnlijk van meerdere oorzaken, waarvan nog slechts enkele, b.v. leveraandoeningen, worden vermoed, het gevolg te zijn.

Uit het medegedeelde is het wel begrijpelijk dat aan de uitscheiding van chromogeen voor het beoordeelen van de nierfunctie volstrekt niet dezelfde waarde mag worden gehecht als aan de methyleenblauw-eliminatie. Waar het chromogeen sterk de overhand heeft in de urine is zelfs het resultaat met betrekking tot de nierfunctie onbetrouwbaar te noemen, tenzij de oorzaak van de aanwezigheid van het chromogeen duidelijk uit de alkaliteit der urine blijkt. Bij alkalische of bij neutrale urines wint het chromogeen aan belangrijkheid en kan het met het methyleenblauw voor het beoordeelen der nierfunctie gelijkwaardig zijn. Men moet dus in ieder geval afzonderlijk een indruk krijgen van de waarde van het chromogeen-gehalte. In het algemeen ken ik aan het chromogeen in een urine ongeveer de halve waarde van het methyleenblauw toe en voeg deze beide bij de beoordeeling en vergelijking bij elkaar.

Als een der afwijkingen in de eliminatie van het methyleenblauw is door BARD uit Lyon een te snelle uitscheiding gesignaleerd. BARD heeft, in tegenstelling tot de sedert langen tijd aangenomen meening dat alle nieraandoeningen een verminderd uitscheidingsvermogen dezer organen ten gevolge hebben, speciaal ten opzichte van de chronische parenchyma-

teuse nephritis, de groote witte nier, eene opvatting geuit ¹⁾), die hij baseert op de vergelijkende studie van de pathologische anatomie, het klinische verloop der verschillende nieraandoeningen en op de grootere of kleinere snelheid, waarmede volgens hem sommige medicamenten worden uitgescheiden.

„A côté du défaut de dépuration”, zegt hij, „il faut faire place à l’excès de perméabilité qui crée une dyscrasie par déperdition; le filtre urinaire est susceptible de s’altérer par rupture ainsi que par obstruction. La néphrite interstitielle crée le second type, la néphrite épithéliale produit le premier”.

In het groote eiwitverlies bij de witte nier en in de ureumretentie, die volgens hem vooral bij interstitieele nephritis plaats vindt, ziet BARD bewijzen voor zijne opvatting. De oedemen en de meer of minder sterke oligurie beschouwt hij als compensatieverschijnselen „destinés à lutter, par un emmagasinement dans le tissu cellulaire, contre un excès de déperdition au niveau du rein, tandis que l’hypertrophie du coeur et la polyurie de la néphrite interstitielle, nées d’un besoin précisément inverse, luttent contre le défaut de perméabilité”. Zooals alle compensatie-verschijnselen, kunnen deze de maat te buiten gaan en daardoor nieuwe gevaren scheppen. „L’anasarque est pour l’excès de déperdition ce que la dilatation du coeur et l’asystolie sont pour son insuffisance.” Alles zal, voegt ten slotte BARD er bij, dezen geperforeerden „filtre rénal” passeeren, totdat de epitheliën in degeneratie zullen zijn overgegaan en geheel verdwenen zullen zijn.

Zijne meening dat er bij chronische parenchymateuse nephritis een „excès de déperdition” bestaat, vond BARD bevestigd door het feit dat hij toegediend jodium en bromium

¹⁾ BARD. Société des Sciences médicales de Lyon (séance du 12 mai 1897) en: Gazette hebdomadaire de Méd. et de Chir. (27 mai 1897).

sneller dan gewoonlijk in de urine zag overgaan. Hij haastte zich dan ook om bij een patiënt met typische chronische parenchymateuse nephritis de proef van ACHARD en CASTAIGNE toe te passen. 's Morgens om 1 uur werd de injectie verricht. Na een half uur was de urine reeds sterk gekleurd. Na anderhalf uur werd het maximum bereikt. De kleur werd dadelijk daarna weer iets geringer in intensiteit, om vervolgens tot 2 uur 's middags stationair te blijven. Van toen af vrij snelle daling van het blauwgehalte. 30 uren na de injectie was de uitscheiding volbracht.

De ter vergelijking verrichte proeven bij een persoon met gezonde nieren en bij een patiënt met interstitiële nephritis gaven resultaten die met die van ACHARD en CASTAIGNE overeenstemden. BARD concludeert aldus: „Mes observations viennent ainsi à l'appui de la valeur et de la précision du procédé d'exploration par le bleu de méthylène; si elles infirment les conclusions générales de ses auteurs, par contre elles leur apporteront la raison d'être d'insuccès à prévoir, ou plutôt elles feront de ces insuccès une nouvelle preuve, et des plus convaincantes, en faveur de la valeur de la méthode, à la seule condition de les interpréter comme il convient, c'est-à-dire à la lumière de ma manière de voir”.

Spoedig na BARD publiceerde LEMOINE het resultaat van een methyleenblauw-injectie bij een man die vermoedelijk aan chronische parenchymateuse nephritis lijdende was. De patiënt kwam binnen met sterke oedemen en uraemische symptomen en urineerde slechts 300 c.c. in de 24 uren. De urine bevatte 4⁰/₁₀₀ eiwit.

Eenige dagen later waren alle verschijnselen van dreigende uraemie verdwenen, de urinehoeveelheid bedroeg 800 tot 900 c.c. en het eiwitgehalte was sterk verminderd. Er was nog wat opgezetheid van het gelaat en een licht oedema crurum aanwezig.

Na de toen verrichte methyleenblauw-injectie was de een uur later geloosde urine tot verwondering van LEMOINE gekleurd. De intensiteit van de kleur nam langzamerhand weer af en de aanwezigheid van blauw werd na 34 uren het laatst waargenomen.

„Est-ce là un signe permettant de différencier la nature anatomopathologique de la lésion rénale, comme le pense M. BARD?” vraagt LEMOINE. „Un plus grand nombre d'observations avec examen histologique pourraient seules trancher la question. En tous cas, on ne peut méconnaître qu'il existe là un fait digne d'attirer l'attention, et que l'interprétation qu'en a donnée M. BARD est séduisante”.

De beschouwing van BARD heeft voor mij al heel weinig verleidelijks.

Nog daargelaten dat ten onrechte de nier er geheel als een filtreer-apparaat in wordt voorgesteld, zijn ook de klinische gegevens, waaruit BARD zijn besluiten trekt, volstrekt niet als algemeen geconstateerd te beschouwen. Want in tegenstelling tot een „excès de déperdition” zien we b.v. door PEL ¹⁾ vermeld dat er bij chronische parenchymateuse nephritis, zooals door MÜLLER in zijne dissertatie (Berlin 1891) is aange-toond, stikstofretentie plaats heeft, dat het chloornatrium-, phosphorzuur-, en kreatininegehalte der urine gewoonlijk beneden het normale is en dat sommige medicamenten slechts zeer langzaam geëlimineerd worden, daarom zeer lang in het lichaam blijven en aldus een intensieve en langdurige werking kunnen uitoefenen (chinine, joodkalium, broomkalium, morphine).

Ik ben geneigd de snelle eliminatie bij den patiënt van BARD

¹⁾ PROF. P. K. PEL. Die acute und chronische Nierenentzündung, in ZUELZER-OBERLÄNDER's Klinisches Handbuch der Harn- und Sexualorgane.

op rekening te stellen van een toen aanwezig geweest zijnde compensatoire versterking van den uitscheidingsarbeid van de zieke nieren.

Het komt mij toch niet twijfelachtig voor dat zieke nieren volstrekt niet ten alle tijde een te geringe uitscheidingskracht zouden behoeven te vertoonen. Want de wisseling der symptomen, het verdwijnen van oedemen en van uraemische verschijnselen, wijzen er duidelijk op dat zieke nieren niet steeds functioneel onvoldoende zijn. Wat meer is, het verdwijnen dezer symptomen, zoo dikwijls gepaard gaande met een vermeerderde urine-afscheiding, is m. i. zonder twijfel het gevolg van een tijdelijke compensatoire hyperactiviteit van de op andere tijden insufficiënte nieren.

Deze opvatting van het resultaat van de inspuiting van BARD wordt door de observatie van LEMOINE geheel bevestigd. Want de klinische verschijnselen, de vermeerderde diurese en het verdwijnen der uraemische symptomen wijzen hier duidelijk op een meer intensieve functie van de nieren en de snelle methyleenblauw-uitscheiding stemt hiermede volkomen overeen.

Door enkele onderzoekers zijn nog een klein aantal dergelijke gevallen gepubliceerd en later hebben BARD en BONNET ¹⁾ eveneens nog de resultaten van vijf gevallen van methyleenblauw-uitscheiding bij chronische parenchymateuse nephritis vermeld, die volgens hunne meening de opvatting van BARD bevestigen.

In bijna al deze gevallen blijkt het uit overige mededeelingen omtrent de patienten dat er ten tijde van de blauw-uitscheiding een ongeveer normale nierwerking bestond, terwijl van een vroegde verschijning van het blauw in de urine geen sprake is. De

¹⁾ BARD et BONNET. Archives générales de Médecine. février 1898.

tijd van 25 tot 30 min. na de injectie toch, in welke de eliminatie in die gevallen op zijn snelst plaats vond, is, zooals uit mijne injecties bij normale personen blijkt, een alleszins gewone. Voor het intreden van het maximum geldt hetzelfde, evenals in de meeste gevallen voor het eindigen van de uitscheiding. Maar wat dit laatste betreft zijn toch 3 of 4 gevallen, waarin de uitscheiding na $\pm$ 35 uren volbracht schijnt te zijn, merkwaardig.

De tijd, dien BARD en BONNET na een injectie bij een individu met normale nieren voor den duur van de eliminatie vonden, was 47 uren. Het is echter jammer dat dit hun eenige proef bij gezonde nieren is geweest, omdat nu de beste vergelijking ontbreekt. Want terwijl ACHARD en CASTAIGNE 35 tot 50 uren voor den eliminatie-tijd vonden, zijn de latere onderzoekers voor vele normale gevallen tot een langeren tijd gekomen, niet onwaarschijnlijk tengevolge van een bij iedere proef langer voortgezet, nauwkeurig onderzoek. Ik zag zelf een snelle verschijning van het methyleenblauw in eenige gevallen waarop ik nog nader terugkom, maar bij deze patiënten was van chronische parenchymateuse nephritis geen sprake.

Mocht dus de opvatting van BARD al een juiste zijn, wat ik voor mij op de aangegeven gronden vooralsnog betwijfel, dan is toch de methyleenblauwproef geen geschikt middel tot het maken van de differentiële diagnose tusschen de witte nier en andere nieraandoeningen. Trouwens ook meer in het algemeen moet het experiment van ACHARD en CASTAIGNE, zooals zij reeds zelf gezegd hebben, niet als een hulpmiddel voor de diagnostiek van nephritis worden beschouwd, maar als een middel om het al- of niet voldoende-zijn der elimineerende nierfunctie na te gaan. Want het dient goed in het oog te worden gehouden dat bij een bestaande nephritis de nier voldoende

kan functioneeren, zoowel als dat er nierinsufficiëntie kan bestaan zonder nephritis.

Bij een normaal individu geschiedt de methyleenblauw-uitscheiding geregeld, gewoonlijk volgens een kromme met één maximum. De regelmaat dezer eliminatie kan op allerlei wijzen worden onderbroken, de uitscheiding kan b.v. langzamerhand of plotseling geheel ophouden om eenigen tijd later weer te beginnen, of kan in verschillende vlagen geschieden, zoodanig dat de uitscheidingskromme meerdere maxima vertoont, waartusschen een grootere of kleinere daling plaats vindt, maar de eliminatie toch niet tot nul gereduceerd wordt.

CHAUFFARD en CAVASSE hebben in de Presse médicale van 12 Maart 1898 medegedeeld dat deze wijze van uitscheiding, het „type continu polycyclique” zoo genoemd tegenover het normale „type continu cyclique”, bij leverlijders voorkwam.

In hoeverre dit juist is, zal nog nader moeten blijken. Maar van groot belang acht ik met betrekking hiertoe, en met het oog op een *schijnbare* remittentie, toch de reeds genoemde opmerking van LINOSSIER en BARJON ¹⁾ omtrent de chromogeen-uitscheiding bij alkalische urine, te meer, omdat volgens een dezer geleerden de intermitterende alkalinisatie der urine het symptoom van een functiestoornis in de lever kan zijn.

In ieder geval is het bovendien door de mededeelingen van meerdere onderzoekers wel zeker dat een dergelijk uitscheidings-type kan voorkomen in pathologische gevallen, waarbij van leverlijden niets is gebleken. En ook physiologisch kunnen twee hoogten, zij het dan ook door een niet zeer diep dal gescheiden, in de uitscheidingskromme voorkomen.

Een schijnbare vermindering van de blauw-uitscheiding kan

¹⁾ 19 Maart 1898. Société de Biologie..

te voorschijn worden geroepen door een tijdelijke polyurie. Het spreekt wel van zelf dat bij sterke verdunning der urine, b. v. na veel drinken, deze minder sterk gekleurd is, evenals de kleur bij zeer geconcentreerde urine een sterkere is dan zij bij normaal watergehalte der urine geweest zou zijn.

Het is dus van belang bij het nagaan van de methyleenblauw-uitscheiding tevens zooveel mogelijk de hoeveelheden en het S. G. der afgescheiden urines in aanmerking te nemen.

In de hierna te geven voorbeelden zal men gemakkelijk de besproken invloeden van een tijdelijke polyurie op de kleuring, en van een tijdelijke alkalinisatie op de chromogeen-uitscheiding kunnen herkennen. Mijne mededeelingen omtrent het optreden van het blauw in de urine en den tijd van het intreden van het maximum zal men er in bevestigd zien, evenals die omtrent het optreden van een tweede maximum, nu zonder dat een tijdelijke polyurie van de tusschenliggende daling de oorzaak is.

Van belang is het om bij het weergeven mijner observaties mede te deelen dat deze zonder uitzondering bij te bed liggende vrouwen werden verricht.

Waarneming XVI. Patiënte met erosies aan de portio vaginalis; pollakiurie. De historie is vroeger uitvoerig medegedeeld (pag. 14).

Het blauw- en chromogeengehalte zijn, waar mogelijk, in cijfers van 0—10 opgeteekend.

3 October. 2 u. 15 m. injectie.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's middags	2.45	Z.	—	—	1	1	
	3.15	Z.	—	1015	5	6	
	3.45	Z.	—	1007	4	4	
	4.15	Z.	—	1002	3	2	
	4.45	Z.	—	—	8	6	
	5.15	Z.	—	—	7	6	
	5.45	Z.	—	—	7 ¹ / ₄	6	
	6.15	Z.	—	—	7	6	
's avonds	7.15	Z.	—	—	7 ¹ / ₂	5	
	8.15	Z.	—	—	7 ¹ / ₄	2	
	10.30	Z.	—	—	7	2	

4 October.

's nachts	2.—	Z.	—	1020	6 ¹ / ₂	2
	5.—	Z.	—	1020	7	4

per abuis zijn de volgende porties tot 12 uur 's middags niet bewaard.

's middags	12.—	Z.	—	—	6	5
	3.—	Z.	280 c.c.	1023	5 ¹ / ₂	4
	6.—	Z.	150	1010	6	6
's avonds	9.—	Z.	135	1023	6	5
	12.—	Z.	85	1021	3	6

5 October.

	3.—	Z.	80 c.c.	1020	4	7
	6.—	Z.	95	1021	5 ¹ / ₂	6 ¹ / ₂
's morgens	9.—	licht alkalisch	—	—	spoor.	6
	10.30	alkalisch	140	1014	0	3
's middags	2.—	licht zuur	395	1013	1	1 ¹ / ₂
	5.—	Z.	175	1015	1	1
's avonds	8.—	Z.	315	1014	3	1 ¹ / ₂
	11.—	Z.	160	1016	3 ¹ / ₂	2

6 October.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's nachts	2.—	Z.	115 c.c.	1016	3	3 ³ / ₄	
	5.—	Z.	210	1016	1	1	
's morgens	8.—	alkalisch	420	1012	0	0	
	11.—	alkalisch	364	1011	0	0	
's middags	2.—	Z.	270	1015	0	0	
	5.—	Z.	200	1018	0	0	
's avonds	8.—	Z.	50	—	0	0	
	12.—	Z.	250	1012	0	0	

7 October: geen blauw of chromogeen aan te toonen.

Resumé: blauw en chromogeen na 30 minuten; maximum na 2 u. 30 min. De uitscheiding blijft een tijd lang op ongeveer dezelfde hoogte, daarna vrij geleidelijke afname tot 63 u. p. inj. De ochtendurine van 5 October is alk.; daarin is ongeveer geen blauw, maar een evenredige hoeveelheid chromogeen aanwezig.

Waarneming XVII. Patiente, oud 23 jaar. Genezen pelveo-peritonitis. Geen orgaanveranderingen of stoornissen, geen afwijkingen in de urine.

14 Oct. Om 11.15 v. m. ledigen der blaas, urine zwak zuur, geen eiwit.

Om 11.20 injectie.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's middags	11.45	zwak zuur	—	—	spoor.	1	
	12.15	meer zuur	205 c.c.	1007	5	7	
	12.45	duidelijk zuur	60	—	8	7	
	1.15	Z.	74	—	7 ¹ / ₂	6	

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
	1.45	alkalisch	45 c.c.		2	10	Pas na een poosje koken duidelijk.
	2.15	alkalisch	60	—	1	9	
	2.45	alkalisch	65	1020	1	9 $\frac{1}{2}$	
	3.15	alkalisch	50		2	10	
	3.45	licht zuur	45	—	5	—	Reageerbuisje gebroken.
	4.45	Z.	145	1018	7	7	
	5.45	Z.	270	1008	5	5	
	7.45	Z.	250	1012	7	5	
	9.30	zwak zuur	135	1020	3	3	

15 October.

's nachts	4.—	duidelijk zuur	415 c.c.	1013	9	2
's morgens	9.30	minder zuur	356	1016	7	3 $\frac{1}{2}$
	11.30	neutraal	560	1007	0	2
's middags	2.—	zwak zuur	590	1006	0	3
	4.—	iets meer zuur	220	1111	1	2
	6.—	Z.	180	1014	3	2
	8.—	Z.	115	1013	6	3

16 October.

's nachts	12.45	Z.	235 c.c.	1016	8	3
	4.—	Z.	130	1016	7	3
's morgens	7.—	iets minder z.		—	5	3
	9.—	iets minder z.	85	1021	1	2
	11.—	nog minder z.	120	1026	3	1
's middags	1.—	licht zuur	70	1020	3	2
	3.—	alkalisch	160	1023	1	2
	5.—	licht zuur	240	1014	5	0
	7.—	licht zuur	160	1012	4	1
	9.—	Z.	240	1012	4	1

17 October.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrem.	Aanmerkingen.
's nachts	3.—	Z.	170 c.c.	1020	5	0	
	4.20	Z.	105	1020	4	1	
's morgens	8.—	Z.	85	1016	1	1	
	10.—	licht zuur	95	1010	0	$\frac{1}{2}$	
's middags	12.—	zeer zwak z.	580	1015	0	0	
	2.—	Z.	310	1008	0	0	
	4.—	zwak zuur	200	1013	0	0	
	6.—	zwak zuur	270	1006	0	0	
	8.—	zwak zuur	185	1013	0	0	
	10.—	zwak zuur	285	1013	0	0	

Resumé. Na 25 min. begin, na 1 u. 25 maximum, durende tot 5 u. 25 min. post. inject. Dan kleine daling, 2e maximum $\pm$ 17 u. post. inj., vervolgens een tweede daling, eerst schijnbaar door polyurie, later werkelijk. Derde maximum van 32—40 uur post. inject. Ten slotte met een paar kleinere golvingen afname tot 't blauw na 68 u., 't chromogeen na 70 u. verdwenen is.

De urine was soms alkalisch, dan was het blauw slechts in geringe mate aanwezig, maar het chromogeen evenredig vermeerderd.

Waarneming XVIII. Patiente oud 23 jaar, Diagnose: dubbelzijdige salpingo-oöphoritis; overigens alle organen normaal. Resorbeerende therapie.

27 October, 's middags 3 u. 5 min. geurineerd. Hoeveelheid 124 c. c. S. G. 1020. Reactie neutraal, geen eiwit.

3 u. 11 min. Injectie.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's middags	3.35	licht alkalisch	—	1003	3	7	
	4.5	iets meer alk.	—	—	1	6	
	4.35	licht zuur	—	—	8	8	
	5.5	Z.	45 c.c.	—	10	10	
	5.35	Z.	45	—	9	9	
	6.5	Z.	35	—	8	8	
	6.35	Z.	40	—	7	8	
	7.5	licht zuur	150	1007	4	5	
	9.—	Z.	240	1009	8	4	
	11.—	Z.	195	1008	9	5	

28 October.

's nachts	1.—	Z.	325 c.c.	1015	8	4	
	4.—	Z.	150	1015	9	3	
's morgens	7.—	Z.	200	1012	8	3	
	10.—	Z.	450	1006	3	6	
	11.40	neutraal	480	1006	1	1	
's middags	2.45	licht zuur	155	1020	1	5	
	5.10	licht zuur	150	1022	1	1	
	7.30	Z.	125	1023	6	3	
	11.—	licht zuur	260	1025	5	2	

29 October.

's nachts	4.30	Z.	190 c.c.	1023	9	1	
	7.30	Z.	115	1022	4	1	
's morgens	10.40	Z.	301	1011	3	$\frac{1}{2}$	

Patiënte heeft menstruatie gekregen.

Van 30 Oct. tot 1 Nov. zijn de urines niet onderzocht geworden wegens 't groote bloedgehalte.

1 November.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's nachts	3.30	Z.	—	—	4	0	
's morgens	6.30	Z.	—	—	4	0	
	9.30	Z.	—	—	3	0	
	11.—	Z.	—	—	1 ¹ / ₂	0	
's avonds	6.—	Z.	—	—	1 ¹ / ₂	0	
	8.30	Z.	—	—	1	0	
	12.—	Z.	—	—	2	0	

2 November.

's morgens	4.30	Z.	—	—	3	0	
	8.—	Z.	—	—	3	0	
	10.30	Z.	—	—	0	0	

In de urines na 10 u. 30 was niets meer aantoonbaar.

Résumé: Na 24 min. is er reeds vrij veel kleurstof in de urine. Maximum van 1 u. 24—16 u. post inj. Toen veel urine met vermindering, na 37 u. een kort 2e maximum, daarna weer minder. Vervolgens in 2 dagen niet onderzocht. Het blauw is eerst na 137 u. verdwenen. Chromogeen werd na de menstruatie niet meer aangetroffen.

Waarneming XIX. Patiënte, 43 jaar oud. Diagnose: Salpingo-oöphoritis, lichte cystitis. Overigens geen afwijkingen. De historia morbi is vroeger uitvoerig medegedeeld. (pag. 15).

9 November. 's Middags om 3 u. 45 min. wordt de injectie verricht nadat patiënte kort te voren geurineerd had. Urine, geen eiwit.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's middags	4.15	Z.	190 c.c.	1008	1	4	Pat. heeft zeer veel melk gedronken.
	4.45	Z.	—	—	6	6	
	5.15	Z.	50	—	9	8	
	5.45	Z.	260	1003	4 ¹ / ₂	5 ¹ / ₂	
	6.15	Z.	275	1001	1	2 ¹ / ₂	
	6.45	Z.	76	1010	5 ¹ / ₂	4	
	10.—	Z.	300	1014	8 ¹ / ₂	2	

10 November.

's nachts	1.—	Z.	140 c.c.	1015	8 ¹ / ₂	3
	4.—	zuur	100	1018	8	2
's morgens	7.—	Z.	125	1022	7	2
	10.—	zwak zuur	200	1018	6	6
's middags	1.—	zwak zuur	225	1010	3	7
	4.—	zwak zuur	185	1017	4	6
	6.—	zwak zuur	215	1015	3	5
's avonds	9.—	Z.	285	1015	3	5
	12.—	Z.	290	1010	7	4

11 November.

's nachts	3.—	Z.	138 c.c.	1012	6	6
	6.—	Z.	160	1018	6 ¹ / ₂	3 ¹ / ₂
	9.—	Z.	155	1016	2	5
	11.—	neutraal	85	1021	0	6
's middags	1.—	Z.	220	1017	2 ¹ / ₂	2
	5.—	Z.	185	1014	2 ¹ / ₂	1
	8.—	Z.	300	1010	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂
's avonds	11.—	Z.	135	1021	3	2 ¹ / ₂

12 November.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's nachts	2.—	Z.	100 c.c.	1019	3	1	
	5.—	Z.	100	1020	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	
'smorgens	8.—	Z.	115	1015	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	
	11.—	neutraal	175	1014	0	1 $\frac{1}{2}$	
's middags	2.40	Z.	—	—	0	0	
	5.—	Z.	—	—	0	0	
	8.—	Z.	—	—	0	0	
	11.—	Z.	—	—	0	0	

13 November.

's nachts	2.—	Z.	—	—	0	0	Urine geelgroen, twijfelachtig of die kleur niet die van de urine zelf was; schudden met veel chloroform (± 5 c.c.) gaf duidelijk blauw, terwijl de urine haar groene bijtint geheel verloor.
	5.—	Z.	—	—	1	0	
'smorgens	8.—	Z.	—	—	1	0	

daarna niet meer.

Résumé: Na 30 min. is reeds een flinke uitscheiding te constateeren. Maximum na 1 u. 30. De eliminatie blijft, afgezien van een vermindering door polyurie, geruimen tijd vrij hoog. 28 uren p. inj. korte daling. Van 32—38 uren 2e, kleinere verheffing, daarna geleidelijke vermindering tot 64 u. p. inj. Chromogeen verdwijnt 67 u. p. inj. 85 en 88 u. p. inj. weer even blauw aanwezig.

Reeds de invloed van minder-zuur-zijn der urine is in de verhouding tusschen blauw en chromogeen te herkennen.

Waarneming XXV. Patiënte, oud 33 jaar. Diagnose: dubbelzijdige salpingo-oöphoritis op weg van genezing. Overige organen geheel normaal.

15 November 1 u. 45 min. 's middags wordt de injectie gedaan, nadat patient juist geurineerd heeft; geen eiwit in de urine.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's middags	2.15	Z.	65 c.c.	—	8	3	Heeft 2 u. 15 min. in het donker gestaan, is zeer sterk alkalisch geworden en was toen geheel ontleurd, behalve in het bovenste gedeelte, waar groen in streepjes te zien was. Doorschudden zonder koken met azijnzuur 7 1/2 chrom. na koken met azijnzuur 8.
	2.45	zwak zuur	—	—	7	6	
	3.15	alkalisch	—	—	7 1/2	8	
	3.45	Z.	—	—	8	7	
	4.15	Z.	20	—	9	8	
	4.45	Z.	20	—	10	6	
	5.15	Z.	15	—	9 1/2	8	
	5.45	Z.	20	—	8	3	
's avonds	6.15	Z.	30	—	6 1/2	6	
	6.45	alkalisch	35	—	0	7 1/2	
	7.15	alkalisch	30	—	0	7 1/2	
	10.	Z.	95	1025	8	3	

16 November.

's nachts	1.—	Z.	95 c.c.	1034	8 1/2	2	Na 2 uur staan bijna neutraal geworden en heeft nu 2 1/2.
	4.—	Z.	60	1032	8	1	
	7.—	Z.	50	1034	7	1	
	10.15	zwak zuur	160	1028	4	3	
's middags	1.—	zwak zuur	390	1040	2 1/2	2	
	4.—	Z.	350	1030	4	1	
	7.—	Z.	134	1020	7	1	
	10.—	Z.	81	—	6 1/2	1 1/2	

17 November.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's nachts	1.—	Z.	70 c.c.	—	6 $\frac{1}{2}$	4 $\frac{1}{2}$	
	4.—	Z.	55	—	6	2	
	7.—	Z.	65	—	5	3	
	10.—	neutraal	200	1016	1	5	
's middags	1.15	neutraal	200	1017	0	2 $\frac{1}{2}$	
	3.15	zwak zuur	500	1010	2	3	
	4 —	Z.	245	1014	1	1 $\frac{1}{2}$	
	7.—	Z.	95	—	4	1	
	10.—	Z.	65	—	3	1	

18 November.

's nachts	1.—	Z.	60 c.c.	—	2	2	Pat. menstrueert.
	4.—	Z.	60	—	1	1	
	7.—	Z.	100	—	0	0	
	10.—	Z.	165	1015	0	1	
's middags	1.—	alkalisch	245	1010	0	spoor.	
	7.—	Z.	210	1016	1	0	
	10.—	Z.	90	—	1 $\frac{1}{2}$	0	

19 November.

's nachts	1.—	Z.	75 c.c.	—	0	0
	4.—	Z.	55	—	1	0
	7.—	Z.	100	—	1 $\frac{1}{2}$	0
	10.—	neutraal	240	1014	0	0

20 November.

's middags	7.—	Z.	120 c.c.	—	1	0	De niet genoteerde urines zijn nagezien, doch bevatten geen blauw.
	10.—	Z.	100	—	1 $\frac{1}{2}$	0	

21 November.

	Uur.	Reactie.	Hoeveelheid.	S. G.	Blauw.	Chrom.	Aanmerkingen.
's nachts	1.—	Z.	65 c.c.	—	1	0	
	4.—	Z.	80	—	2	0	
	7.	Z.	70	—	1 1/2	0	
's middags	4.—	zwak zuur	400	1010	0	0	
	7.—	Z.	300	1010	0	0	
	10. —	Z.	105	—	spoor.	0	

22 November.

's nachts	1.—	Z.	90 c.c.	—	spoor.	0	
	4.—	Z.	100	—	spoor.	0	
	7. —	zwak zuur	125	—	0	0	
	10.—	zwak zuur	125	—	0	0	
's avonds	10.—	Z.	140	—	spoor.	0	

23 November.

's nachts	4.—	Z.	110 c.c.	—	spoor.	0	
	10.—	Z.	125	—	0	0	

24 November.

's nachts	4.—	—	254 c.c.	1025	spoor (?)	0	
-----------	-----	---	----------	------	--------------	---	--

Hierna niet meer.

Résumé. Na 30 min. duidelijk. Max. na 3 u. tot 17 u. p. inj., toen vermindering tot 26 u. p. inj., terwijl het S. G. hooger was dan dat van de vorige urines. Daarna 2^{de}, lager max. van 29—38 u. p. inj., gevolgd door een afname tot 62 u. p. inj. Ten slotte kwamen eerst frequent, dan slechts zelden, nog meer of minder duidelijke sporen blauw of chromogeen in de urine voor tot 204 u. p. inj.

In de hier medegedeelde observaties valt het op dat er in de gevallen XVIII en XXV een aanzienlijke verlenging van den duur der eliminatie aanwezig is.

Op een dergelijke „*élimination prolongée*” heeft ACHARD in de zitting van 24 Febr. 1899 van de Société médicale des hôpitaux nog eens gewezen.

In 't algemeen is het een symptoom dat bij het bestaan van nierafwijkingen kan optreden. Van de 52 medegedeelde gevallen kon men in vijf bij de autopsie diepgaande veranderingen in de nieren waarnemen. In 34 gevallen wezen de klinische feiten op de aanwezigheid van een nieraandoening en bevatte de urine eiwit. Bij de meerderheid der 13 overige patiënten waren functioneele nierstoornissen met waarschijnlijkheid aan te nemen. Toch is ook 't verschijnsel opgemerkt bij een gezonden man en bij een patiënt die aan een longabsces overleed, zonder dat histologisch nierversanderingen werden gevonden. ACHARD neemt ter verklaring hier een functioneele stoornis aan, en heeft, door 't waarnemen van de te lang durende uitscheiding bij enkele herstellende patiënten, gezien dat het verschijnsel niet altijd met materiële en blijvende veranderingen verbonden behoeft te zijn.

De te lang durende eliminatie kan aanwezig zijn zoowel bij vertraagden als bij normalen tijd van verschijning van het blauw.

In gevallen van incontinentia urinae of wanneer men om andere redenen de urine niet nauwkeurig opvangen kan, is soms het waarnemen van een te langen duur der uitscheiding het eenige, waaraan men bij de methyleenblauw-proef iets kan hebben.

Ik heb in eenige gevallen, waarin ook op andere wijze bleek dat er afwijkingen van den kant der nieren bestonden, een verlenging van den uitscheidingsduur waargenomen. Men vergelijkte b. v. de later te vermelden waarnemingen XI, XIV en XX. Bovendien zag ik het verschijnsel in een geval van febris puerperalis, waarin overigens geen symptomen van nier-insufficiëntie aanwezig waren en de urine nimmer eiwit bevatte.

Deze *waarneming* XXII werd verricht bij een 20 jarige puerpera, die 6 dagen vroeger normaal bevallen was. Na 14 minuten was er blauw en chromogeen in de urine aan te toonen. Door eene, tengevolge van veel melk drinken optredende, tijdelijke polyurie, waren de eerstvolgende urines niet zeer sterk gekleurd.

Het maximum trad na 5 uren in en duurde tot 14 u. post. inj. Toen volgde een vrij snelle daling. Een tweede maximum trad op van 38—40 u. p. inj., wederom door een vrij snelle daling gevolgd. Steeds bleef verder een weinig kleurstof in de urine aanwezig, door twee kleine verheffingen bij 113 u. p. inj. en 127 u. p. inj. afgewisseld.

Eerst 136 u p. inj. werd het laatste blauw aangetroffen.

Het chromogeengehalte ging ongeveer parallel met dat aan blauw. 24 uren na de inspuiting werd het eerst een lichte temperatuursverheffing geconstateerd. 36 uren later was de koorts hooger en den volgenden dag bereikte de temp. een hoogte van 39°9 C. De lochia waren stinkend. De patiënte is na eenige dagen onder applicatie van ijs op den buik en het toedienen van vaginaal-irrigaties genezen.

De verklaring van dezen verlengden eliminatietijd is natuur-

lijk niet met zekerheid te geven. Maar het komt mij toch zeer plausibel voor, om evenals ACHARD dit voor analoge gevallen doet, aan te nemen dat het verschijnsel bij deze patiënte met, zij het ook niet ernstige, puerperale infectie, te wijten is aan een stoornis in de nierfunctie, al heeft deze dan ook geen aanleiding gegeven tot het optreden van klinische verschijnselen van nierinsufficiëntie of tot het verschijnen van eiwit in de urine.

Beschouwen we nu nog eens de beide eerstgenoemde observaties van verlenging van het eliminatietijdperk bij personen die geenerlei afwijkingen van de zijde der nieren of, de restes der salpingo-oöphoritides daargelaten, van de zijde der overige organen vertoonden. We zien dan dat bij beide patiënten een paar dagen na de injectie, tijdens de blauw-uitscheiding, de menses intraden.

Hoe moeten wij nu voor deze gevallen de verlenging van den uitscheidingsduur verklaren?

Het is natuurlijk niet met zekerheid te zeggen of er verband tusschen deze en het optreden van de menstruatie bestaat, maar, in aanmerking genomen dat dit de eenige gevallen waren, waarin ik de menses in het uitscheidingstijdperk zag vallen, dringt zich een verband tusschen de feiten toch wel aan mij op. Men zou zich dit verband zoo kunnen voorstellen, dat men zoowel in de genitaalbloeding als in de verlenging van den uitscheidingsduur van het methyleenblauw de gevolgen te zien heeft van een zelfde oorzaak, van de vermindering in intensiteit der verschillende levensprocessen, welke gedurende een paar dagen vóór de menses, tijdens de periode, en nog sterker daarna, door verscheidene onderzoekers is geconstateerd ¹⁾, een waarneming die ik zelf, voor

¹⁾ Zie o. a. C. REINL. Die Wellenbewegung der Lebensprocesse des Weibes. VOLKMANN's Sammlung. 1884.

zoover het de temperatuur betreft, tijdens een maandenlang bij een tweetal jonge vrouwen voortgezet onderzoek bevestigd heb gezien.

Men zou dan den langen duur van de eliminatie afhankelijk kunnen achten van een physiologische vermindering van de activiteit der nieren. Want dit komt mij waarschijnlijker voor, dan aan te nemen dat bij een vertraagde stofwisseling een zoodanigen invloed op het methyleenblauw zelf zou worden uitgeoefend, dat zich dit daardoor minder gemakkelijk zou laten uitscheiden. Van een dergelijken invloed toch van de stofwisseling op het methyleenblauw is nooit iets gebleken.

Hoe het ook zij, het opgemerkte feit verdient, mijns inziens, de aandacht en het schijnt mij zeker de moeite waard om na te gaan of het meer kan worden waargenomen ¹⁾, ook bij vrouwen met geheel normale genitalia.

BONNAIRE en POTOCKI hebben een aantal methyleenblauw-

¹⁾ Het volgende geval, dat ik later waarnam, vermeld ik hier nog:

Waarneming XXVII. Gehuwde vrouw, van 28 jaar. Ruim een jaar geleden had ik haar in de Kraaminrichting geobserveerd, waar zij wegens eclampsie bij hare eerste bevalling verpleegd werd. Bij de methyleenblauw-proef was er een sterke vertraging in de uitscheiding waar te nemen.

Zij vertoonde toen ook symptomen van een acute gonorrhoeische infectie. Na eenigen tijd is zij zonder aantoonbare afwijkingen en met geheel normale urine ontslagen.

Drie maanden geleden abortus completus in de Vrouwenkliniek, waarbij de patiënte niet inwendig onderzocht is. Na zonder afwijkingen ontslagen te zijn, kwam zij, nu 7 weken geleden, terug met een dubbelzijdige acute salpingo-oöphoritis, waarschijnlijk van gonorrhoeischen oorsprong. Patiënte werd met bedrust en een ijsblaas op den buik, later met resorbentia behandeld. De tumoren waren wat kleiner geworden.

De urine vertoonde geenerlei afwijkingen en werd in normale hoeveelheid afgescheiden. Pols niet gespannen. Hart normaal.

Methyleenblauw-injectie.

Binnen een half uur waren blauw en chromogeen duidelijk in de urine aanwezig. Maximum na $7\frac{1}{2}$ uur. Na $19\frac{1}{2}$ uur begon de uitscheiding te

injecties verricht bij zwangeren of vrouwen, die kort geleden bevallen waren en namen in de geobserveerde gevallen bij geheel gezonden, zonder albuminurie, een normale eliminatie waar.

BAR, MENU en MERCIER onderzochten door middel van het

dalen tot er na 34 uur een tweede maximum intrad, dat tot 46 u. p. inj. duurde. Intusschen was de patiënte 24 u. p. inj. licht gaan febricitieren. Ze bleef dit gedurende een dag of 6 afwisselend doen. De temperatuur steeg echter nooit hooger dan tot 38°,2.

Het blauw en, in mindere mate, het chromogeen, bleven steeds aanwezig tot 94 u. p. inj. terwijl van 58—67 u. p. inj. en na 84 u. verheffingen in de uitscheiding optraden. Ongeveer 12 uren voor het einde der eliminatie trad de *menstruatie* in.

Résumé: normaal begin, een lichte vertraging in het optreden van het maximum en verlenging van den duur der uitscheiding.

We hebben hier dus het optreden van koorts en van de menstruatie als factoren die wellicht de afwijkingen in de eliminatie zouden kunnen verklaren. Ik zou in dezen althans geen nieraandoeningen in aansluiting aan de voorafgegane eclampsie durven aannemen, omdat zich deze veranderingen dan na een jaar toch waarschijnlijk ook wel op andere wijze gedocumenteerd zouden hebben. Mogelijk echter acht ik het dat na de voorafgegane nierstoornissen een meer wankelbaar evenwicht met betrekking tot de nierfunctie zou zijn ontstaan.

De koorts was hier zonder twijfel het gevolg van de onder invloed der oorzaken, die ook de menstruatie ten gevolge hebben, optredende hyperaemie der ontstoken adnexa uteri. Het optreden van lichte temperatuursverhoogingen is bij lijderessen aan salpingo-oöphoritis, zooals men weet, een verschijnsel dat men nogal dikwijls waarneemt als de tijd der menstruatie nadert. Of nu echter de lichte temperatuursverhooging in dit geval een zoodanigen invloed op het geheele organisme en daardoor op de nieren zou hebben uitgeoefend, dat men daaraan de verlangzaamde methyleenblauw-uitscheiding zou moeten toeschrijven, zooals ik in het bovengenoemde geval van febris puerperalis (XXII) meende te moeten doen, acht ik te betwijfelen, hoewel ik de mogelijkheid van dezen invloed niet zou willen ontkennen.

Waarschijnlijker echter komt het mij voor dat ook in dit geval de verlangzaamde uitscheiding op dezelfde wijze, in verband met de menstruatie, moet worden verklaard, als ik in de beide andere gevallen (XVIII en XXV) heb gedaan.

bekende procédé de nierfunctie van twee gezonde zwangeren, eveneens zonder albuminurie dus. Bij de eene patiënte, eene multipara, was de uitscheiding eene normale. De tweede vrouw was een primi-gravida in het begin van de 9e zwangerschap-maand. De urine bevatte slechts betrekkelijk weinig ureum.

Het blauw verscheen eerst na 1 u. 15 min. in de urine, maar het chromogeen was toen sedert eenigen tijd aantoonbaar. Daar de reactie der urine niet vermeld wordt, is de waarde van het chromogeen en daardoor die van het geheele onderzoek niet juist te schatten. De verdere eliminatie was n.l. geheel binnen de normale grenzen.

Ik heb bij drie gravidæ, bij wie te voren geen nierafwijkingen te constateeren waren, een methyleenblauw-injectie verricht. In 2 gevallen was de uitscheiding een normale, in het derde geval een vertraagde.

Waarneming XII. Primigravida, 19 jaar oud, eind 10e maanmaand.

Na 20 min. treedt in de zure urine chromogeen op, na 34 min. blauw. Stijging. Max. 3 u. 34 tot 6 u. 4 p. inj. Geleidelijke vermindering tot 67 u. 30 p. inj. Het chromogeen is al eerder gedaald dan het blauw en is na 42 u. 30 weg. 7 dagen later normale partus. Ook daarna geen albuminurie.

Waarneming XV. Primigravida, 21 jaar oud, eind 9e maanmaand. Algemeen vernauwd rachitisch bekken. Geen albuminurie, normale hoeveelheid urine.

Blauw en chromogeen zijn reeds na 7 min. aantoonbaar. Normale, niet bijzonder sterke stijging. In de eerste urines geen, na 2½ u. een spoor eiwit in de *niet* per katheter verkregen urine.

Van 4 u. 7 tot 4 u. 22 na de injectie chloroformnarkose om

na te gaan of de schedel door den vernauwden bekkeningang kan worden gedrukt.

De eerste urine, drie kwartier na de narkose, 5 u. 7 p. inj., bevat veel minder blauw en chromogeen; er bestaat een aanzienlijke albuminurie. Een uur later, 6 u. 7 p. inj., weer wat meer blauw, daarna snelle stijging tot 8 u. 7 p. inj. Max. tot 21 u. 7 p. inj. 40 uren p. inj. wordt geen blauw of chrom. meer aangetroffen. Het eiwitgehalte is geringer geworden. Later is nooit meer eiwit in de urine gevonden.

Partus een maand later, forcepaal getermineerd. Overigens alles normaal.

Résumé: snelle eliminatie, alleen dadelijk na de narkose door een aanmerkelijke daling van het kleurstofgehalte onderbroken. Met de daling valt het optreden van een aanzienlijke albuminurie samen.

Waarneming XIV. Primigravida, 28 jaar, kind niet geheel voldragen, in stuitligging. Algemeen vernauwd, niet rachitisch bekken.

Normale hoeveelheid urine. Geen oedemen.

Het blauw verschijnt eerst na 1 u. 40 in de urine, stijgt tot 2 u. 40 p. inj., blijft constant tot 8 u. 30 p. inj., neemt dan langzaam af, maar blijft in sporen nog steeds aanwezig tot 120 u. p. inj. Chromogeen is alleen van 2—8 u. p. inj. in kleine hoeveelheden in de urine te vinden.

Korte narkose, ongeveer 3 uren p. inj., tot het doen van keering op het hoofd door uitwendige handgrepen. De eliminatie wordt hierdoor geenszins gestoord. Wel treedt 5 uren na de narkose veel eiwit in de urine op. 18 uren later is de albuminurie weer verdwenen. 96 uren na de injectie heeft de snel verlopende, spontane baring plaats.

Résumé: vertraagde uitscheiding bij een I gravida, onge-

veer 14 dagen ante terminum. Tijdens de uitscheiding begon de partus. Geen invloed van de narkose op het blauw-gehalte bemerkbaar.

Waarnemingen bij puerperae zonder albuminurie heb ik ten getale van drie verricht.

Waarneming *XXII*, verlengde duur van de uitscheiding bij febris puerperalis, heb ik reeds medegedeeld. Waarn. *II*, geheel normale uitscheiding, volgt later.

Waarneming *IVa*. Secundi-gravida, 23 jaar. Geenerlei afwijking. Injectie onmiddellijk na de spontane, normale baring.

Na 23 min. is het chromogeen in de urine verschenen. Het gehalte aan deze stof stijgt snel, vertoont na 1½ uur een sterke remissie, om na 3¼ uur weer maximaal te worden. Ook verder treden nog herhaaldelijk sterke remissies op, tot het na 72 uur voor goed verdwenen is. De urine was daarbij steeds zuur. Het blauw, dat 3 u. 44, 4 u. 44 en 5 u. 4 p. inj. in sporen in de urine aanwezig was, blijft daarin eerst constant van af 21 uren na de injectie, bereikt zijn maximum na 34 uur en is 't laatst na 49½ uur aanwezig.

Waaraan deze sterke omzetting in chromogeen te danken was, weet ik niet. Een invloed in dit opzicht van den pas voorafgegaan partus acht ik niet zeer waarschijnlijk, daar ik deze geen enkelen anderen keer zag.

Wat betreft de nierfunctie durf ik uit deze waarneming geen conclusie te trekken.

Een vergelijking met de waarnemingen *VII* en *XIII* (pag. 64 en 65) is echter wel interessant.

Bij 6 gravidæ en bij 2 puerperae met albuminurie, de eclampticae daargelaten, heb ik de nierfunctie door middel

van de methyleenblauw-proef nagegaan. Slechts bij een dezer patiënten, een puerpera, heb ik geen afwijkingen in de uitscheiding waargenomen. Het eindigen der eliminatie heb ik hier echter niet kunnen volgen. De anderen vertoonden in meerdere of mindere mate afwijkingen in de uitscheiding die op een onvoldoende nierfunctie wezen. Daarmede werd tevens aangetoond dat het alarmklokje der albuminurie in deze gevallen geen loos alarm maakte. Hier volgt eerst de mededeeling van de niet geheel voltooide waarneming.

Waarneming III. Primipara. 24 jaar. Albuminuria durante graviditate. Was in de kliniek gedurende eenigen tijd met absolute bedrust en absoluut melkdiët behandeld. Spontane partus met snel verloop, zonder eenig symptoom van nierinsufficiëntie. Kind niet geheel voldragen. Nog al wat nabloeding, door ergotine bestreden. Er blijft, ook post partum, steeds vrij veel eiwit in de urine aanwezig. Urinehoeveelheid ± 1500 c.c. Geen oedemen. Steeds absoluut melkdiët.

De methyleenblauw-injectie wordt 11 dagen post partum verricht. Na 23 minuten zijn blauw en chromogeen aantoonbaar. Na 3 uren treedt het maximum in. Met lichte remissies blijft de kleur aanwezig, om ten slotte in intensiteit te verminderen. 44 u. p. inj. verlaat de patiënte onverwacht de kliniek. De urine was toen nog groen gekleurd, doch het chromogeen was niet meer aanwezig.

Waarneming VII. Secundigravida, 28 jaar oud. Vorige partus normaal. Nu ongeveer „à terme”. Vroeger nooit nierstoornissen. Nu sedert geruimen tijd albuminurie, waartegen bedrust en absoluut melkdiët werden toegepast. Reeds na 30 minuten was er vrij veel chromogeen in de steeds zure urine. Het blauw verscheen eerst na 1 u. 15, was eerst na

2 u. 44 duidelijk. Max. na $6\frac{1}{2}$ uur, duurde tot $18\frac{1}{4}$ uur p. inj. Na $22\frac{1}{2}$ uur verdwenen. Het chromogeen was van den beginne af met vrij sterke schommelingen aanwezig. Het werd het laatst na $44\frac{1}{2}$ uur aangetoond. 12 dagen na de injectie heeft de partus zonder stoornissen plaats. Ook daarna blijft voortdurend albuminurie bestaan. Drie weken post partum wordt de patiënte op haar aandringen ontslagen, terwijl er nog eiwit in de urine aanwezig is.

Slotsom: „Elimination dissociée” bij een gravida met hardnekkige albuminurie.

Waarneming XIII. Secundigravida. 27 jaar oud. Vorige graviditeit oedema crurum. Partus normaal. Patiënte is thans ongeveer in de 26^e week der zwangerschap. Tot zeer korten tijd geleden had zij geen klachten. Toen kreeg zij zeer snel dikke beenen en dikke labia maiora.

Geen gezichtsstoornissen. Geen hoofdpijn. Pruritus. Oedeem van de beenen en de labia maiora. Urinehoeveelheid 1000 c.c. S. G. 1014. Vrij veel eiwit in de urine. Hart en overige organen geheel normaal. Dadelijk bedrust en absoluut melkdiët.

Den dag na hare opname methyleenblauw-injectie. De urine was steeds zuur en werd in groote hoeveelheden afgescheiden. Het chromogeen was reeds na 15 min. duidelijk aanwezig, bleef constant tot na 3 uur. Toen verminderde het, om na 6 u. 20 geheel te verdwijnen. 7 u. 20 p. inj. weer een spoor. Het blijft verder met drie intermissies aanwezig tot 48 u. 20 p. inj. Blauw is nimmer aantoonbaar geweest.

De oedemen verdwijnen 6 dagen na hare opname. 14 dagen later is de urine eiwitvrij.

Patiënte verlaat tegen advies de Kliniek.

Résumé: Uitscheiding alleen in den vorm van chromogeen

bij zure urine, binnen den normalen tijd, maar met totale intermissies.

Het komt mij niet twijfelachtig voor dat we in deze eliminatie althans mede een gevolg van een onvoldoende nierwerking hebben te zien. Dit blijkt wel het duidelijkst uit de intermissies. Alles in aanmerking genomen ben ik toch geneigd deze uitscheiding als een maximum van gedissociëerde eliminatie op te vatten.

Waarneming XI. Primigravida 24 jaar, had op 12-jarigen leeftijd roodvonk, was verder steeds gezond.

De zwangerschap was tot het einde van de 9^e maanmaand gevorderd. De gezondheidstoestand was in den beginne goed. Sedert een paar maanden echter was de patiënte erg nerveus en vertoonde zij choreatische bewegingen. Deze bewegingen, die bij hare opname onophoudelijk werden uitgevoerd, waren na een paar dagen van afzondering, bedrust en absoluut melkdiët veel minder frequent geworden. De bij hare opname aanwezige albuminurie was eveneens in intensiteit verminderd.

Den derden dag na hare komst, methyleenblauw-injectie.

Na 20 min. blauw- en chromogeenuitscheiding.

Het max. duurt van 8 u. p. inj. tot 14 u. p. inj.; daarna eerst langzame, dan vrij snelle, vervolgens weer iets langzamere daling tot 74½ u. p. inj. Het chromogeen volgt een zelfde uitscheidingskromme. Tot 136½ uur p. inj. komen daarna nog telkens weer kleine hoeveelheden blauw en chromogeen in de urine voor.

De patiënte werd in bed gehouden en bleef op melkdiët. De chorea houdt langzamerhand geheel op. Drie weken later spontane, normale partus. Tijdens de baring treden weer lichte choreatische bewegingen op. De patiënte verlaat 14 dagen

later geheel normaal de Kliniek. De urine vertoont eveneens geen afwijkingen.

Résumé: Vertraagd intreden van het maximum en verlenging van den uitscheidingsduur.

Waarneming XXIV. Secundigravida, in de 38^e week van de graviditeit. Vorige maal eclampsie. Geen afwijkingen, voor zoover haar bekend, in deze zwangerschap.

Lichte albuminurie, urinehoeveelheid wisselend.

Gedurende 2 dagen bedrust en absoluut melkdieet. De albuminurie was toen nog aanwezig.

Methyleenblauw-injectie op de gewone wijze.

De bedrust en het diët worden verder steeds volgehouden.

Na 32 min. uitscheiding van blauw en chromogeen. Van 3 u. 12 tot 21 u. p. inj. maximum. Daarna duidelijke vermindering zonder dat er polyurie aanwezig was. 54 uren post inj. zeer snel verlopende (slechts vier uren durende) barings.

Na den partus weer stijging van de eliminatie tot 69 u. p. inj. Daarna vermindering en verdwijning na 112 uren. Het chromogeen is in geringer hoeveelheid steeds ongeveer parallel met het blauw aanwezig geweest.

Het eiwit is 6 dagen post partum uit de urine verdwenen. Na eenige uitbreiding van het diët treedt het weer op, om na eenige dagen van absoluut melkgebruik weer geheel, en nu voor goed, te verdwijnen.

Résumé: Verlengde duur van de uitscheiding bij een vrouw met lichte albuminurie. Tijdelijke daling van de uitscheiding vóór en stijging na den partus.

Waarneming XX. Xpara. Vroegere graviditeiten normaal. Partus praecipitatus „à terme”, waarna een atonia uteri optrad, die, na veel bloedverlies, een manuele verwijdering van de placenta met opvolgende tamponnade noodig maakte. De opge-

treden collaps werd door inspuiting van zoutwater en kampheraether met succes bestreden.

Na den partus bleek eiwit in de urine aanwezig te zijn. Absoluut melkdiëet. Een lichte albuminurie bleef bestaan.

Pols gespannen. 2^e Aortatoon klappend. Lichte harthypertrophie. Matig vermeerderd urinequantum.

10 dagen p. partum methyleenblauw-injectie.

Na 31 min. 'teerst een spoor blauw en chromogeen in de urine. Max. van 9—21 uur p. inj.. 48½ u. p. inj. niets meer.

Het chromogeen bleef verder weg. In verschillende lichtere vlagen werd daarna het blauw nog verder uitgescheiden tot 134 u. p. inj.

Een week later werd de patiënte op haar verzoek ontslagen.

Résumé: Chronische interstitiële nephritis. Niettegenstaande melkdiëet vertraging in het optreden van het maximum en verlenging van den uitscheidingsduur.

Waarneming VIII. Primigravida, oud 30 jaar. Plat rachitisch bekken. Tijd van de zwangerschap: ongeveer eind 9e maand. In graviditeit geen subjectieve stoornissen. Lichte, niet altijd aanwezige albuminurie. Narkose ter beproeving van de mogelijkheid om den schedel door den bekkeningang te drukken.

Daarna is gedurende eenige uren wat meer eiwit in de urine aanwezig.

Den volgenden dag methyleenblauw-injectie. De eerste urine na de injectie wordt na 45 min. geloosd. Zij bevat duidelijk blauw en chromogeen, geen eiwit. De uitscheiding blijft constant, ook nadat 5 uren na de injectie lichte albuminurie is opgetreden. Vermindering na 44 uren. Na 70 uren is nog blauw en chromogeen in de urine aanwezig. Toen forcipale extractie in narkose. Eerst 9 uren later weer urine-loozing. 91 uren p. inj. is de uitscheiding voltooid. De albuminurie, die onmiddel-

lijk voor den partus weer opgehouden had te bestaan, komt dan weer terug om 36 uren later voor goed te verdwijnen.

Résumé: verlenging van den uitscheidingsduur na een narkose bij een grvida met wisselende lichte albuminurie.

De urine is post partum niet dikwijls genoeg onderzocht om te kunnen nagaan of na den partus met narkose de uitscheiding in eenig opzicht veranderingen heeft vertoond.

Waarneming VI. XVII grvida, 44 jaar oud. Vroeger steeds gezond. Alle zwangerschappen verliepen normaal.

In deze graviditeit was de buik steeds te dik geweest, maar de uitzetting was vooral in den laatsten tijd enorm toegenomen. Dyspnoë. Weinig donkergekleurde urine. Pols regelmatig, 96, wat gespannen. Geringe hoeveelheid urine in de blaas. Sterke albuminurie. Hydramnion. Levende foetus. 4 cM. ontsluiting.

Dadelijk na hare opname methyleenblauw-injectie. De blaas bevatte toen een weinig zure urine. S. G. 1032. Na 1 u. 5 m. is nog geen spoor van blauw of chromogeen in de kleine hoeveelheid geconcentreerde urine aanwezig.

1 u. 15 p. inj. worden de vliezen manueel gebroken, waarna men langzaam 10 liter vruchtwater laat afloopen. Een uur later volgt de partus. Het kind was niet geheel voldragen, de navelstreng klopte wel, doch het kind was op geene wijze tot ademen te brengen.

2 u. 15 p. inj. bevat de urine veel blauw en chromogeen. De uitscheiding stijgt snel. Het maximum duurt tot $\pm 34\frac{1}{2}$ u. p. inj. Daarna eerst langzame, dan snellere geleidelijke daling tot 70 u. p. inj.

Chromogeen was steeds in kleinere hoeveelheden aanwezig.

Résumé: Vertraagde uitscheiding in het begin. Na het breken der vliezen spoedig uitscheiding. Daarop partus, direct door snelle stijging en verder normale eliminatie gevolgd.

We hebben dus gezien dat er in vier van de zeven gevallen een verlenging van den uitscheidingsduur te constateeren was, in één geval een gedissociëerde eliminatie en in een geval, dat hiermede verwant is, een intermitteerende uitscheiding alleen in den vorm van chromogeen. Ten slotte bleek dat bij één patiënte, in het geval van hydramnion, de uitscheiding in het begin vertraagd was.

BAR, MENU en MERCIER zagen in een geval van lichte albuminurie, die reeds voor den partus verdween, een normale, zelfs snelle, blauwuitscheiding bij overvloedige urinequantiteiten. In een geval van meer intensieve albuminurie merkten zij een intermitteerende eliminatie op. Ten slotte zagen ze bij een patiënte met eiwithoudende urine, na 14 dagen melkdiët, een verlengden duur van de uitscheiding.

BONNAIRE en POTOCKI zagen bij zwangeren met albuminurie de eliminatie meestal normaal plaats hebben, maar in enkele gevallen namen zij een aanzienlijke vertraging waar.

DÉRIAUD zag in een geval van lichte albuminurie een normale uitscheiding. De albuminurie verdween later in de graviditeit, zonder dat de patiënte op melkdiët was gesteld. In een ander geval, bij een gravida met albuminurie, die vroeger eclampsie had gehad, zag hij de uitscheiding te laat beginnen en te lang duren.

Alles te zamen genomen zie ik in de proef van ACHARD en CASTAIGNE, nauwkeurig genomen en in verband met de omstandigheden — b. v. eventueel voorafgaand melkdiët — beoordeeld, een belangrijk middel om de beteekenis van eene albuminurie tijdens de graviditeit, of tijdens het puerperium, te bepalen.

De volgende *waarneming* n^o. XXXI, eerst onlangs verricht, lasch ik hier nog in.

Eene 33-jarige Vgravida leed op haar 18e jaar aan roodvonk, maar was overigens voor haar huwelijk steeds gezond. 6 jaren geleden kreeg zij in 't einde van de graviditeit eclampsie, gevolgd door de geboorte van een levend kind. In de 2e zwangerschap en baring geen stoornissen. De derde maal aborteerde de patiënte. In de 4e graviditeit hevige eclampsie, geboorte van een dood kind. Patiënte had altijd veel last van hoofdpijn, die in de graviditeit gewoonlijk veel erger werd en als voorbode van de eclampsie tot ondragelijke pijn aangroeide.

Nu is ze 6 maanden zwanger en heeft weer voortdurend hevige hoofdpijnen. Geen gezichtsstoornissen. 6 weken geleden heeft de huisdokter hare urine onderzocht en vond daarin veel eiwit. 4 weken geleden werd dit onderzoek herhaald en het resultaat bevestigd.

Daarop werd Prof. TREUB in consult geroepen, die haar, nu ongeveer twee weken geleden, absolute bedrust en absoluut melkdiët voorschreef.

De patiente is steeds te bed gebleven, heeft ongeveer 3½ L. melk per dag gedronken, maar, door misverstand van den haar gegeven raad, toch van alles gegeten en gedronken, alleen in geringere hoeveelheden dan gewoonlijk.

De vrouw urineert nu van 2400—3500 c.c. per dag.

De medicus vond een paar dagen geleden met de salpeterzuurproef geen eiwit in de urine.

Er zijn geen oedemen. Prof. TREUB meent echter dat het gelaat van de patiënte minder opgezet is dan 14 dagen geleden. De pols is regelmatig, æquaal, licht gespannen.

De hoofdpijn is nog hetzelfde gebleven.

Methyleenblauwinjectie.

Tijdens het uitscheidingstijdperk werd hetzelfde régime als te voren gevolgd. Ik vond in de urine geen enkelen keer

albumen, mikroskopisch vond ik evenmin iets abnormaals.

Na 25 minuten is er duidelijk chromogeen in de licht zure urine. Na 52 minuten is in de neutrale urine duidelijk blauw en veel chromogeen aanwezig. Max. na 1 u. 47 min. De neutrale of heel licht zure urine, die in hoeveelheden van 2500—3000 c.c. per dag wordt uitgescheiden, blijft constant methyleenblauw en voornamelijk chromogeen bevatten, beide niet in zeer groote hoeveelheden, ongetwijfeld ten gevolge van de sterke verdunning der urine.

De eliminatie vermindert na 24 uren langzamerhand, na 36 uren sneller. 46 uren p. inj. is geen kleurstof meer aanwezig. In de eerstvolgende 24 uren treden echter van tijd tot tijd nog sporen op.

Résumé: Eliminatie binnen de grenzen van het normale.

De methyleenblauwproef bevestigde hier dus de conclusie van voldoende nierfunctie, die men uit het verdwijnen der albuminurie en de grootte van het urinequantum, maar dan toch op meer gewaagde gronden, geneigd zou zijn te trekken. En daardoor bleek ook dat de bestaande hoofdpijn niet als een gevolg van nierinsufficiëntie en dus als voorbode van dreigende eclampsie was op te vatten.

Prof. TREUB besloot dan ook, voorloopig en onder voortdurende controle, de absolute bedrust op te heffen, het melkquantum te verminderen en antineuralgica tegen de hoofdpijn toe te dienen.

Wat het belang der hierboven medegedeelde afzonderlijke gevallen van nierinsufficiëntie tijdens de graviditeit of het puerperium betreft wil ik, na in 't voorbijgaan op de onvoldoende nierwerking bij de patiente met choreatische bewegingen (Waarneming XI) te hebben gewezen, stilstaan bij Waarneming VI, het geval van hydramnion.

Het merkwaardige van deze observatie is gelegen in het feit dat er een duidelijke vertraging van de uitscheiding bestond, die dadelijk na het breken der vliezen voor een ruime uitscheiding plaats maakte. Want ongetwijfeld is er na het breken der vliezen verandering ten goede in de nierfunctie gekomen. Indien n.l. de nierwerking dezelfde gebleven ware dan zou het blauw, als het eindelijk al verschenen was, toch niet dadelijk in zoo ruime mate zijn uitgescheiden.

Na den partus steeg de uitscheiding nog sterker en nam verder een normaal verloop.

Ik kan mij dit niet anders verklaren dan door aan te nemen dat door de enorme uitzetting van den zwangeren uterus en de daarvan afhankelijke sterke verhooging van den intra-abdominalen druk de nierfunctie is belemmerd en dat de functie zich dadelijk na het opheffen van den verhoogden druk minstens heeft herstelt.

De, bij den partus plaats gevonden hebbende, volkomen ontlediging van den uterus heeft daarna nog in dezelfde richting haren invloed uitgeoefend.

In Waarneming XXIV heb ik een dergelijken invloed meenen op te merken bij een gewone baring. Evenzoo heb ik in vele gevallen den indruk gekregen dat de hoeveelheid urine welke wordt afgescheiden, tijdens de baring verminderende, *dadelijk* na de baring grooter wordt. Dit laatste kan eveneens door de drukvermindering in abdomine, het eerste door de drukvermeerdering tijdens den partus worden verklaard.

Ik kan deze mededeeling omtrent de veranderingen in de afgescheiden urinehoeveelheid niet met bewijzen staven; het is een indruk dien ik gekregen heb in vele gevallen, waarin ik er speciaal op heb gelet, en in andere, waarin het mij, zonder dat ik er uitdrukkelijk de aandacht op heb gevestigd, toch is opgevallen. En in verband met het in het beschreven

geval van hydramnion werkelijk in 't oog springende feit, acht ik voor mij deze indrukken wel van gewicht. Het komt mij althans voor dat het wenschelijk is er de attentie op te vestigen. Want zou een dergelijke invloed van de baring en van het verminderen van den intra-abdominalen druk bij gravidæ meer algemeen worden geconstateerd, dan zouden we daarmee een belangrijke schrede nader zijn gekomen tot verklaring van verschillende verschijnselen, voornamelijk in verband met de eclampsie, zooals het frequenter optreden van eclampsie bij sterkere uitzetting van den buik, het dikwijls ophouden van de eclampsie na de baring, de therapeutische werking van de sectio cæsarea, etc.

Men zal alleen bij het onderzoeken van deze kwestie in 't oog moeten houden, dat er, behalve de drukvermeerdering of -vermindering, nog vele andere factoren kunnen zijn, waarmee men bij het oordeelen rekening moet houden.

In drie der vermelde gevallen is tijdens de methyleenblauwuitscheiding gedurende 15—30 min. chloroform toegediend. Van geval VIII, waarbij de patiente ook den dag te voren genarcotiseerd was geweest is het niet te zeggen of de verlenging van den uitscheidingsduur mede aan nierfunctiestoornis door de narcoses moet worden geweten, want ook te voren bestond er reeds een lichte, wisselende albuminurie.

In geval XIV, een gravida zonder albuminurie met vertraagde blauwuitscheiding, trad na de narcose wel een voorbijgaande albuminurie, maar geen daling van de uitscheiding op.

In geval XV echter had in aansluiting aan de narcose een kortdurende, maar aanzienlijke daling in de blauwuitscheiding plaats, waarnaast een langer durende, maar ook voorbijgaande albuminurie geconstateerd werd.

De chloroformnarcose kan dus met onmiddelijk optredende stoornissen in de uitscheidende nierfunctie gepaard gaan ¹⁾. Deze stoornissen treden echter niet in alle gevallen van albuminurie na narcose op.

POTOCKI ²⁾, GUÉNARD ³⁾, GOIN ⁴⁾ en BAR-MENU-MERCIER ⁵⁾ hebben methyleenblauw-injecties ter bepaling van de nierfunctie bij eclampticae verricht.

Op grond van het feit dat POTOCKI en GUÉNARD meerdere gevallen zagen waarin de uitscheiding ongeveer een normale was, komt de eerste tot de conclusie dat de nieren met de eclampsie niets te maken hebben, terwijl de tweede, wat voorzigtiger, besluit dat in zijne gevallen het ontstaan der eclampsie niet kan worden verklaard door een retentie van toxinen door veranderingen „du filtre glomérulaire”.

Uit het vroeger gezegde blijkt reeds dat ik mij met het aannemen van een verstopten „filtre glomérulaire” ter verklaring van een retentie van toxinen niet zou kunnen vereenigen. Maar dit daargelaten, schijnt het mij toch dat POTOCKI en GUÉNARD geen recht hebben om uit hunne experimenten deze besluiten te trekken.

Want zij stellen stilzwijgend de praemisse, dat indien werkelijk de nieren op onvoldoende wijze toxinen zouden uitscheiden, men deze insufficiëtie ook ten allen tijde, voor, tijdens en na de eclampsie zou moeten vinden. Dit schijnt

¹⁾ Een feit dat b.v. bij 't beoordeelen van het voor en tegen van chloroformtoediening bij eclampsie mede in aanmerking kan worden genomen.

²⁾ l. c.

³⁾ Thèse. Paris 1898.

⁴⁾ Thèse, Paris 1898.

⁵⁾ l. c.

mij ten eenen male onjuist gedacht en ik herhaal hier nog eens dat zieke nieren niet voortdurend onvoldoende en overigens gezonde nieren niet voortdurend voldoende behoeven te functionneeren. Voor zoover dit de eclampsie betreft, blijkt het al overtuigend uit de wisselende quantiteit der urines en uit het groote verschil in hunne toxiciteit.

Wanneer we, dit bedenkende, de geplubliceerde gevallen nagaan, — voor zoover dit mogelijk is, want vele zijn slechts zeer onvolledig vermeld — en tevens in 't oog houden dat enkele uitscheidingen normaal worden genoemd, die zonder twijfel licht verlangzaamd of verlengd zijn, dan zien we dat ook uit de klinische feiten, uit het voorafgaande of verdere verloop der verschijnselen in bijna alle gevallen, waarin een normale methyleenblauw-uitscheiding werd waargenomen, tot het aanwezig zijn van een ongeveer normale functie der nieren kan worden besloten en dat dus het resultaat van de methyleenblauwproef in deze gevallen noch tegen de waarde van dit experiment pleitte, noch tegen het aannemen van stoornissen in de nierfunctie als medeoorzaak van de eclampsie.

De meeste dezer normale resultaten toch werden verkregen bij methyleenblauw-inspuitingen, die eenigen tijd na het ophouden der eclampsie werden verricht en enkele bepalingen werden gedaan vrij geruimen tijd voor het uitbreken der eclampsie.

Ten slotte kan het voorkomen dat de methyleenblauw-proef normale resultaten oplevert bij patiënten, wier toestand toch nog steeds een ernstige blijft, waar zich de nierfunctie hersteld heeft, de eigenlijke eclampsie ophoudt, maar waar ten gevolge van de eclampsie complicaties, b. v. hersenbloeding, pneumonie, zijn opgetreden.

Onder de zeer onvolledig weergegeven observaties, waaruit in deze geen conclusie te trekken is, vermeld ik die van

PATOCKI (bij GUÉNARD No. V) waarvan niet gezegd is, wanneer de injectie is gedaan, waarvan we de verhouding der nierfunctie en der eclampsie volstrekt niet kennen en waar wellicht ook nog een complicatie aanwezig was, daar er paralyzen genoteerd zijn, en die van GUÉNARD No. I. Bij deze observatie was het begin van de uitscheiding normaal. Verder staat alleen vermeld dat den volgenden dag groene urine werd geloosd. 24 uren na de injectie begon de eclampsie. Daar nu, zooals we reeds vermeld hebben en ook nog nader zien zullen, wanneer de nier-insufficiëntie pas tijdens de eliminatie optreedt, deze stoornis zich door een remissie of intermissie in de uitscheiding te kennen geeft en de noteering dat de urine den dag na de injectie groen was over het al of niet optreden van een dergelijke daling in het onzekere laat, is er uit deze waarneming m. i. geen conclusie te trekken. Hetzelfde geldt voor de waarneming van POTOCKI, die GUÉNARD als No. VIII citeert. Ook hier had de eliminatie een normaal begin, 24 uren later, 3 uren post partum, begon de eclampsie.

Van het verdere verloop van de uitscheiding is niets nauwkeurig vermeld. Alleen blijkt dat de eliminatie duidelijk verlengd was (± 110 uren) en dat dus de nierfunctie later niet zoo normaal was als dadelijk na de injectie.

Bij de observatie van POTOCKI, die bij GUÉNARD als n°. VI vermeld wordt, was de uitscheiding een normale. De injectie werd hier verricht toen de eclamptische aanvallen reeds sedert eenigen tijd voorbij waren. De urine bevatte toen ook reeds minder albumen dan te voren.

Bij GUÉNARD n°. II, waar de injectie na 't ophouden der aanvallen werd verricht, was de uitscheiding na 1 u. 15 m. nauwelijks begonnen. Er was daar ook toen dus nog een lichte vertraging aanwezig.

In het geval van POTOCKI, door GUÉNARD als n°. VII weergegeven, traden van 1 u. 's nachts tot 2 uur 's middags aanvallen op. Er werd een aderlating verricht. Langzamerhand verbeterde na 2 uur 's middags de toestand. De injectie werd om 9 u. 30 's morgens, dus eenige uren voor 't eindigen van de aanvallen, verricht. De uitscheiding was na een uur nauwelijks begonnen en duurde 5 tot 6 dagen, was dus niet geheel normaal, terwijl, aan den anderen kant, spoedig beterschap intrad.

In geval IV van GUÉNARD ten slotte werd een eerste injectie verricht tijdens een periode van tijdelijke beterschap. Het begin der eliminatie was toen normaal, van het verdere verloop wordt niets vermeld.

Bij een tweede proef, 3 dagen later, in een meer ernstige periode, waarop de dood volgde, bleek er vertraging in de uitscheiding te bestaan.

Bij verschillende andere experimenten, nu meer in ernstige fasen van het lijden bij eclampticae verricht, bleek er, ook volgens de waarnemers zelf, vertraging van de kleurstofeliminatie aanwezig te zijn.)

De waarnemingen van POTOCKI en GUÉNARD — en, zooals we zullen zien, die van GOIN en BAR evenzeer —, pleiten dus m. i. eer vóór dan tegen diè opvatting van het wezen der eclampsie, die dit symptomen-complex als het gevolg van een zwangerschaps-autointoxicatie beschouwt, welke ten slotte door een stoornis in de uitscheidende functie der nieren haar top-punt bereikt, een opvatting, die ik met een groot deel der tegenwoordige verloskundigen deel.

De resultaten van mijn eigen onderzoek door middel van het nagaan der methyleenblauw-eliminatie bij eclampticae bevestigen deze opvatting en wanneer men ze beschouwt met inachtneming van het bovengezegde, dan zal men tevens zien dat de proef van ACHARD en CASTAIGNE bij eclampticae zeer

belangrijke aanwijzingen kan geven voor de diagnose, speciaal met betrekking tot het aanwezig zijn van complicaties, voor het stellen van de prognose, in 't bijzonder voor den eerstvolgenden tijd, en voor de therapie en het beoordeelen van het effect daarvan.

Waarneming X. Primigravida, 29 jaar, gehuwd.

Laatste menstruatie 5 Dec. 1897. Eerste vruchtbewegingen in het begin van Mei 1898.

De vrouw, die vroeger en ook tijdens de graviditeit gezond was, werd 31 Juli 1898 met de diagnose eclampsie naar de Vrouwenkliniek gezonden, waar ze 's avonds om 9 u. 15 aankwam. Dadelijk na hare aankomst trad een eclamptische aanval op.

De vrouw is impos mentis, zeer onrustig en hyperaesthetisch. Het gelaat, de onderste extremiteiten en de buikhuid zijn oedemateus gezwollen. Pols 84, gespannen. Ademhaling 20. Temperatuur 36°,3 C. rectaal.

De buik is sterk uitgezet en voortdurend gespannen. Daardoor en door de hyperaesthesie der patiënte is uitwendig onderzoek onmogelijk. 2 à 3 cM. ontsluiting. Geen vochtblaas. Een kleine schedel is ingedaald. Daar de uitzetting van den buik veel grooter is dan met den voorliggenden schedel, zoowel als met den berekenden tijd der zwangerschap zou kunnen overeenkomen, wordt de waarschijnlijkheidsdiagnose op tweelingszwangerschap gesteld. Geen foetale harttonen.

9 u. 40 m. Eclamptische aanval,
3 minuten durende.

De convulsies beginnen aan den rechter mondhoek, verspreiden zich over de rechter lichaamshelft en gaan eerst daarna op de linkerhelft over. Sterke cyanose.

Patellairreflexen verhoogd, vooral rechts.

Subcutane injectie van 20 mgr. mur. morph.

10 u. 15 m. Een aanval, ongeveer gelijk aan den vorigen.

Rechts klonische, links tonische krampen.

Toediening van 20 mgr. morph.

10 u. 55 min. Aanval, voorafgegaan door krampachtige afwijking der oogbollen naar rechts, beginnend in de linker lichaamshelft.

Tusschen de aanvallen maakt patiënte bijna voortdurend slikbewegingen.

Er is myosis aanwezig, doch niet zeer sterk.

11 u. 55 m. Aanval, minder hevig dan de vorige.

1 Augustus.

12 u. 40 m. 's nachts. Venæsectie in rechter arm, waarbij 150 c.c. bloed wordt afgetapt.

12 u. 55 m. Aanval. Morphine-injectie van 20 mgr.

1 u. 15 m. Zoutwaterinspuiting, 500 c.c. in de dijen.

11 u. 45. Aanval, lichter dan de vorige.

2 u. 40 m. Aanval als die van 1 u. 45 m. Daarna klonische krampen in de spieren van den bodem der mondholte.

Tusschen de aanvallen steeds coma. Pols 95.

3 u. 45 m. Aanval. 10 mgr. morph.

10 u. 40 m. Per katheter 60 c.c. zeer donker gekleurde urine.

S. G. 1025. De urine bevat veel eiwit.

1 u. 35 m. Methyleenblauw-injectie. Katheter „à demeure.”

1 u. 45. 15 c.c. urine, kleur als de vorige, bevat geen blauw of chromogeen.

Er bestaat anurie.

4 u. 5 m. Kortdurende deviatie der oogen naar links, myosis.

9 u. 's morgens. De patiënte ligt steeds in diep coma.

10 u. 45 m. Status quo ante. Pols 120.

11 u. Lichte abortiefaanval. Pat. maakt bewegingen alsof ze koffie maalt. Lichte cyanose.

11 u. 30 m. Maalbewegingen.

12 u. 15 m. 10 mgr. morphine. Pols 112. Temp. 37°3.

1 u. 50 m. Reeds sedert eenigen tijd onrustig. Er zijn weeën waar te nemen.

3 u. 35 m. Volkomen ontsluiting. Schedel voor den uitgang.

A. a. r. v.

Chloroformnarkose. Forcipale extractie.

Een tweede kind blijkt daarna in schedelligging in utero aanwezig te zijn. Het wordt door versie en extractie geboren.

Twee placenta's door druk op den fundus uteri verwijderd.

De kinderen waren onvoldragen en licht gemacereerd.

Post partum een inspuiting van 560 c.c. zoutwater onder de huid van den buik.

De vrouw is veel rustiger en ligt bijna voortdurend te slapen.

10 u. 's avonds. Daar patiënte steeds een weinig blijft vloeien, wordt haar ergotine toegediend.

11 u. 45 m. Patiënte is nu en dan onrustig,

4 u. 10. Er komt wat troebele, sterk eiwithoudende urine, die geen blauw of chromogeen bevat.

10 u. 15 min. Er heeft tot nu toe wederom anurie bestaan. Nu komen een paar c.c. lichtgroene urine te voorschijn.

11 u. 25 min. 4 c.c. troebele urine die slechts dubieus blauw en geen chromogeen, wel veel eiwit bevat.

12 u. 25 min. Katheter verwijderd.

2 Augustus.

Ze is den geheelen dag onrustig en geheel impos mentis.

Ze drinkt echter, wanneer haar een glas aan de lippen wordt gebracht gretig, en gebruikt zoo een aanzienlijke hoeveelheid melk.

3 Augustus.

De toestand is ongeveer dezelfde. De oedemen zijn aanzienlijk verminderd.

4 Augustus.

De toestand is veel verbeterd. De patiënte begint hare omgeving te herkennen.

6 Augustus.

Toestand goed; als eenige afwijking vertoont ze nog een sterke hyperaësthesie.

2 Augustus.

Om half drie 's middags wordt per katheter een liter donkergroene urine ontlast.

8 u. 30 min. 250 c.c. urine.

S. G. 1010, reactie zuur, veel eiwit, maar geen blauw of chromogeen bevattende.

9 u. 45 min. 210 c.c. als de vorige.

11 u. 200 c.c. weer wat blauw.

3 Augustus.

1 u. 15 min. 's nachts. 210 c.c. duidelijk blauw bevattende urine.

1 u. 30 m. 250 c.c. als vorige.

2 u. 45 m. 250 c.c. als vorige.

4 u. 250 c.c. als vorige.

Verder steeds polyurie, maar daar de urine met veel bloed uit de vagina gemengd is, is het gehalte aan blauw of chromogeen niet na te gaan.

Dit blijft 4 en 5 Augustus zoo.

6 Augustus.

De urine bevat geen blauw of chromogeen meer, nog wel veel eiwit.

Ook verder geen kleurstof meer gevonden.

8 Augustus.

De polyurie heeft voor een normale afscheiding plaats gemaakt.

De urine bevat nog slechts een spoor eiwit.

21 Augustus.

Albuminurie verdwenen.

Resumeerende zien wij dus een patiënte bij welke, bijna 24 uren voor de geboorte van licht gemacereerde tweelingen, eclampsie is opgetreden. Terwijl de patiënte vele aanvallen te doorstaan had, bestond er anurie en oligurie en in die weinige urine werd geen ingespoten kleurstof uitgescheiden.

De laatste aanvallen waren lichter dan de eerste, misschien tengevolge van de inwerking der toegediende morphine. Er was voortdurend coma aanwezig.

Eerst 8 u. 40 p. inj. was de urine groen. Een uur later was de uitscheiding weer verminderd, terwijl de hoeveelheid der afgescheidene urine niet geringer werd. Juist in dezen tijd traden weer meer convulsieve spiercontracties op.

Waarschijnlijk is spoedig na den partus de nierfunctie een betere geworden. Althans 24 uren later, 37 uren p. inj., werd een liter donkergroene urine geloosd. De patiënte urineerde verder veel, maar 43 uren p. inj. bevatte de urine weer geen kleurstof. Ik heb er niet op gelet of daarna ook verandering in den toestand te bemerken was. Deze verbeterde echter slechts zeer langzaam.

Het eindigen van de uitscheiding kon niet worden waargenomen, maar het had plaats gedurende den vierden dag na de injectie. In vergelijking met de sterke vertraging in 't begin, was dus de uitscheiding zeker niet zeer verlengd, wat op een ongeveer normale nierfunctie tijdens dit einde wijst.

In de nu volgende gevallen waren de resultaten der methyleenblauw-injectie van gewicht voor de diagnose. Bij waarneming XXI kwam het aan op het stellen van de differentiële diagnose: eclampsie met intracraniële afwijkingen of alleen het laatste.

Waarneming XXI. 34 jarige VIpara, wordt 19 Februari

om 12 uur 's middags in bewusteloozen toestand op de Gynaekologische Afdeling van het Binnengasthuis opgenomen.

Volgens mededeeling van haren man is de vrouw reeds langen tijd lijdende aan hoofdpijn. Sedert twee dagen gedroeg zij zich abnormaal. Gisteren had ze in armen en beenen krampen vertoond met verlies van bewustzijn.

De medicus zond haar naar het Gasthuis met de diagnose: eclampsie.

Het gelaat der geheel bewusteloze patiënte is cyanotisch, de pupillen zijn nauw, gelijk. Ademhaling langzaam, diep, regelmatig.

Pols groot, gespannen, regelmatig, aequaal, 48 in de minuut.

De tweede aortatoon is klappend. Temp. 38°9. Per katheter wordt 30 c.c. donkere urine ontlast, die veel eiwit bevat.

Het kind ligt in schedelligging, rug links. De schedel is half ingedaald. De portio vaginalis is niet verstreken, maar het cervikaal-kanaal is gemakkelijk doorgankelijk.

Toediening van 20 mgr. mur. morph. subcutaan. 3 uur 's middags, subcutane injectie van 650 c.c. zoutwater, om 5 uur 45 's middags door 500 c.c. gevolgd.

De toestand van de patiënte bleef dezelfde. Eclamptische aanvallen had zij niet.

Om 11 uur 's avonds werd 60 c.c. urine door den katheter ontlast en dadelijk in 't ijs gezet. S. G. 1021; sterke albumurie. Daarna werd venaesectie verricht, waarbij ongeveer 300 c.c. bloed uit een armvena werd afgetapt.

Gedurende den 20^{en} Februari bleef de toestand vrij wel dezelfde. Pols 72. Resp. 19, regelmatig. Er werd $\pm$ 500 c.c. urine afgescheiden, die dezelfde kleur als de vorige vertoonde en veel eiwit bevatte. Ze werd op dezelfde wijze als de vorige bewaard.

Bepaling van de toxiciteit van de urine, verricht in het Laboratorium van Prof. STOKVIS, die zoo welwillend was mij daartoe in de gelegenheid te stellen. Urine van 19 Februari, helder, licht zuur reageerend. De urine werd langzaam op kamertemperatuur gebracht, gefiltreerd en met het injectietoestel van BOUCHARD in de vena auricularis posterior van een konijn, dat 1800 gram woog, gespoten.

Vooraf werd het dier gekatheteriseerd.

De injectie geschiedde met een snelheid van ongeveer 3 c.c. in de minuut.

Na het begin der insputing werd de ademhaling eerst wat fequenter, de reflexprikkelbaarheid verminderde in korten tijd vrij sterk. Vervolgens werd de respiratie verlangzaamd.

Na 10 c.c. myosis. Corneareflex verminderd.

Na 14 c.c., vrij hevige aanval van klonisch-tonische krampen, voorn. in de voorpooten, den nek en het bovengedeelte van den rug. Buikreflex daarna sterk verhoogd. Dit bleef geruimen tijd zoo en werd zoo mogelijk nog erger.

Terwijl de injectie met dezelfde snelheid werd voortgezet traden herhaaldelijk, eerst met langere tusschenpoozen, dan sneller op elkander volgende, krampen op van verschillende intensiteit en uitgebreidheid. Ze waren voorn. van tonischen aard en traden nu eens in de achterpooten, dan weer in de voorpooten en in den nek op. Soms hadden ze een meer klonisch karakter.

Ook heftige algemeene convulsies werden, vooral later, waargenomen.

De oogspieren deden ook mee. Van tijd tot tijd traden krampachtige bewegingen van den rechter bulbus naar buiten of naar binnen op. (Het dier lag op de linkerzijde, daarom was het oog van dien kant niet te observeeren). De reflexprikkelbaarheid was intusschen zoodanig verhoogd, dat slechts een geringe aanraking voldoende was om alge-

meene, heftige, krampachtige bewegingen te voorschijn te roepen.

Enkele malen vertoonden de spiercontracties meer het karakter van willekeurige bewegingen.

Toen ongeveer 45 c.c. waren ingespoten, werd de reflex-prikkelbaarheid minder, daarna nam zij zeer snel nog verder af, totdat na 52 c.c. de buikreflex geheel verdwenen was.

Het dier was totaal bewusteloos.

Intusschen traden bij 50 c.c. (reeds in diep coma) heftige algemeene tonische en klonische convulsies op. Daarbij werden de nauwe pupillen iets wijder. De ademhaling was onregelmatig en zeer frequent. Er had ontlasting van weinig harde faeces en van vrij veel troebele urine plaats. Er was een lichte exophthalmus aanwezig.

Het konijn zag er uit alsof het binnen enkele seconden zou sterven.

De urine was echter op.

De injectie werd vervolgens voortgezet met de urine van 19—20 Februari.

Snelheid 6 à 7 c.c. per minuut.

Van af het oogenblik dat met de injectie der eerste urine was opgehouden, herstelde het dier zich eenigszins. De exophthalmus verdween; de ademhaling werd wat dieper en regelmatig. Er traden slechts weinige klonische krampen meer op. De buikreflex bleef weg.

De respiratie werd vervolgens spoedig snorkend, de pupillen werden weer nauwer en de krampen menigvuldiger, totdat vrij plotseling heftige algemeene convulsies, vooral ook in de achterpooten, optraden. In aansluiting daaraan opisthotonus, exophthalmus, verlies van corneareflex, dood na 80 c.c.

Urine 52 c.c. van de eerste, 28 c.c. van de tweede. De temperatuur van het dier was in 35 minuten $2^{\circ},8$ C. gedaald.

De blaas bevat nog weer vrij veel urine; er heeft dus een aanzienlijke diurese plaats gehad.

21 Februari. Patiënte herkende de omstanders weer. Ze klaagde over hevige hoofdpijn en was zeer onrustig. Van tijd tot tijd delireerde ze.

Ze gebruikte eenige glazen melk.

3 uur 's middags werd zij naar de Kraaminrichting overgebracht.

De patiënte was zeer onrustig. Gestelde vragen beantwoordde ze met vrij groote nauwkeurigheid, terwijl ze spontaan wartaal uitte.

Ze maakte veelal bewegingen alsof ze zat te naaien, vroeg om garen en zag de biezen van de stoelen daarvoor aan.

Van tijd tot tijd maakte ze choreatische bewegingen.

Nu en dan zag men tusschen de half gesloten oogleden de bulbi vrij snel heen en weer bewegen, meest convergeerend.

22 Februari. De vrouw was somnolent, rustig. Nu en dan choreatische bewegingen.

Pols 64, gespannen, vol, regulair.

's Middags werd ze erg onrustig. Voortdurend maakte ze zeer samengestelde bewegingen, herhaaldelijk zich uitend alsof ze zat te naaien.

Patiënte klaagde over pijn in het hoofd en schietende pijnen in den buik.

De temperatuur was $37^{\circ}.7$ — $37^{\circ}.8$, de pols 52 tot 55. 250 c.c. urine, met een S. G. van 1025 en veel eiwit bevattende, werden opgevangen.

Hartstoot in de 5^e intercostaalruimte, in de mamillairlijn. De hartdofheid begon bij de 4^e rib en strekte zich naar rechts eenige m.M. over den linker sternaalrand uit. 2^e Aortatoon klinkend.

Pulmones: links achter tympanitisch percussiegeluid. Geen crepiterende rhonchi, geen wrijven. Over de geheele longen vesiculair ademhalingsgeruisch, daarbij hier en daar vochtige rhonchi.

De oogbollen waren naar ééne zijde gedraaid.

De pupillen reageerden traag en weinig op licht, waren ongelijk.

Beiderzijds was papillitis aanwezig.

De beenen waren slap.

Patellairreflex beiderzijds afwezig. Voetzoolreflexen licht verhoogd. Geen voet- of dijklonus. Op den buik TROUSSEAU's strepen. Geen huidhyperaesthesiae. Bij het onderzoek maakte ze afweerbewegingen. Van tijd tot tijd spontane bewegingen.

Na 4 uur 's middags traden kleine krampachtige trekkingen op, voornamelijk in de pronatiespieren van de bovenste extremiteiten. Ook kleine buigkrampen van enkele vingers of de handgewrichten, een enkelen keer buigingen in het ellebooggewricht, vooral links.

Pols 66—92, traag, sterk gespannen, regelmatig. Ademhaling 22—26, regelmatig, snorkend.

De temperatuur schommelde tusschen 38°3 en 39°1.

Van de urine ging bij de defaecatie verloren. Verder werden 225 c.c. met een S. G. van 1025 afgescheiden. De urine bevatte eiwit, aceton en twijfelachtig suiker.

23 Februari. De patiënte had een rustigen nacht. Twee malen liet ze hare urine afloopen. Ze had een vollen, lossen hoest, nu en dan den hik.

24 Februari. Onderzoek van Dr. VAN DER PLAATS, assistent van Professor WINKLER, die zoo vriendelijk was de patiënte eens te komen zien.

Rechterarm paretisch. In den linkerarm een spoor van contractuur. Afweerbewegingen werden alleen met den linkerarm gemaakt.

Geen krampen links meer waar te nemen, behalve in zeer lichten graad in het gebied van den linker N. facialis.

De rechter mondhoeck hing iets.

Nystagmus. Pupillen wijd, iets ongelijk. De linkerpupil reageerde trager dan de rechter. De tong lag in de mediaanlijn, werd op verzoek niet uitgestoken.

Periostreflexen aan de bovenste extremiteiten niet aanwezig.

Patellairreflexen verdwenen. Eveneens Achillespeesreflexen. Voetzoolreflexen aanwezig.

Pijngewaarwording sterk verminderd.

Op beide extremiteiten TROUSSEAU's lijnen.

Temperatuur 39° — 39.3° . Pols 88—108. Respiraties 24—28.

Het tympanitische percussiegeluid links achter was niet duidelijk meer. Overigens pulmones als vroeger.

Om 3 u. 29 's middags werd bij de patiënte een intramusculaire injectie van 1 c.c. 5% methyleenblauw-oplossing verricht en daarna een katheter „à demeure” ingebracht.

4 u. 15. 15 c.c. urine zonder kleurstof.

4 u. 20. 6 c.c. urine bevat een spoor methyleenblauw (chloroformproef) en duidelijk chromogeen.

4 u. 34. 3 c.c., meer blauw zoowel als chromogeen bevattende.

4 u. 50. 7 c.c., de uitscheiding van het blauw stijgt snel. Het chromogeen is minder.

5 u. 10. 35 c.c. urine, maximaal blauw.

5 u. 55. 2 c.c. urine, kleur als vorige.

9 uur 's avonds 65 c.c. urine, zeer donker blauw getint.

11 uur 's avonds 38 c.c. donkerblauwe urine.

Het eiwitgehalte der urine was wisselend.

Om ongeveer 10 uur 's avonds waren intusschen weeën opgetreden.

Om 11 u. 30 werd er 4 à 5 cM. ontsluiting gevonden. A. a. l. v.

Foetale harttonen 140, regelmatig.

De vrouw verloor ongeveer 40 c.c. donker, zwart bloed uit de vulva. Van een placentairrand was niets te voelen.

25 Februari, 12 u. 30 's nachts.

Harttonen van het kind regelmatig, doch zwak. Er was weer wat zwart bloed te voorschijn gekomen.

1 uur. Onder licht gekreun werd het hoofd en dadelijk daarna de romp geboren. Het kind was van het mannelijk geslacht, woog 2500 gram en was 50 cM. lang. Het was schijndood en stierf niettegenstaande alle pogingen om het in 't leven te houden.

3 uur 's nachts. De vrouw is steeds comateus. Pols 126, regelmatig, gespannen. Temp. $37^{\circ},4$. Resp. rustig, regelmatig, 38. Wel bronchitische geruischen. Geen teekenen van pneumonie.

25 Februari.

De vrouw bleef steeds comateus. De pols werd langzamerhand sneller en irregulair, de ademhaling werd stertoreus. 't Aangezicht nam een livide kleur aan. De temperatuur was steeds hoog, steeg tot $40^{\circ},5$.

's Avonds werd de pols steeds meer irregulair, de extremiteiten werden koud en om 11 uur succombeerde de patiënte.

De *urineafscheiding* bleef ongeveer dezelfde tot aan den dood, 590 c.c. in 24 uren. De methyleenblauw-uitscheiding bleef eveneens constant.

Autopsie. 28 Februari, 4 uur 's middags.

Aan de convexiteit van de hersenen en vooral aan de linker hemisfeer bevond zich een belangrijke bloedophooping tusschen de pia mater en de arachnoidea, zich voortzettend naar de basis cerebri. Bij nader onderzoek bleek er een ruptuur van de Art. basilaris aanwezig te zijn.

De geheele linkerhemisfeer vertoonde verhoogde spanning, terwijl in den lobus paracentralis een plek, die weeker was dan de omgeving, waargenomen werd.

De *nieren* vertoonden afwijkingen die wezen op een *nephritis acuta*.

We hebben hier dus te doen gehad met een vrouw, die, na thuis eclamptische aanvallen gehad te hebben, in diep coma in de Kliniek aankwam. De eerste urine was sterk toxisch, vooral krampverwekkend, waardoor werd bewezen dat een groot quantum toxische stoffen, die waarschijnlijk in het lichaam opgehoopt waren geweest, nu door de nieren uit het organisme werd verwijderd. De urine, na venaesectie en inspuiting van veel zoutwater, geloosd, was veel minder sterk toxisch. De patiënte bleef in meer of minder diep coma. Urine werd in niet groote, maar ook niet zeer geringe quantiteit geloosd.

Albuminurie wisselend sterk. Diagnose: Eclampsie of intracranieele afwijking (meningitis, bloeding).

De toestand bleef ongeveer 5 dagen dezelfde.

Uit verschillende verschijnselen (b.v. papillitis) was het wel duidelijk dat er intracranieele afwijkingen waren. Maar de vraag was of er daarnaast geen eclampsisme aanwezig was, een vraag, waarvan de oplossing voor de prognose en de therapie van 't grootste belang was.

Toen werd een methyleenblauw-injectie verricht. De uitscheiding begon niet vroeg, maar toch nog ongeveer binnen den normalen tijd, steeg snel en bleef verder constant.

Op grond van dit resultaat werd aangenomen, dat de nieren ongeveer normaal functioneerden, het bestaan van eclampsisme dus onwaarschijnlijk was en dat alleen intracranieele afwijkingen, waarschijnlijk eene, ten gevolge van de eclampsie opgetreden, bloeding de oorzaak van de nog aanwezige symptomen en van den spoedig optredenden exitus was. De autopsie bevestigde dit vermoeden, daar de gevonden hersenbloeding een zoo groote was, dat daardoor de verschijnselen tijdens de laatste levensdagen voldoende konden worden verklaard.

Waarneming XXX. Primigravida, 23 jaar oud, ongeveer à terme.

De patiënte was gedurende een maand wegens albuminurie onder medische behandeling. Ze had veel melk gedronken, den laatsten tijd ongeveer 3 Liter per dag, maar toch van alles mede gegeten.

Na voorafgaande hoofdpijn en braken trad om 10 uur 'smorgens, in tegenwoordigheid van den medicus, een eclamptische aanval op. Om 2 uur en om half vier herhaalde zich deze.

De polsfrequentie was steeds beneden 80.

Behandeling met morphine-injecties.

Op dringend verlangen van den medicus werd patiënte om 6 uur 's middags in de Kliniek opgenomen.

Het gelaat en de slijmvliezen vertoonden een sterk cyanotische kleur. Er waren oedemen aanwezig. De pols was frequent, boven de 120. De ademhaling grof reutelend.

Er was beginnende indaling van den voorliggenden schedel en beginnende ontsluiting te constateeren.

Foetale harttonen, die 's morgens waren waargenomen, konden nu niet worden gehoord.

In de blaas was ongeveer 300 c.c. urine aanwezig, die veel eiwit en groote hoeveelheden cylinders van allerlei aard bevatte.

De patiënte was imposita, vertoonde geen duidelijke somnolentie, had geenerlei krampen, nog minder aanvallen van eclampsie.

Van tijd tot tijd, blijkbaar tijdens een wee, was de patiënte zeer onrustig en moest voor uit het bed vallen behoed worden. Tegen katheteriseeren verzette zij zich met groote kracht. Dadelijk na hare opname werd in iedere dij 500 c.c. zoutwater ingespoten. Verder werd met de toediening van morphine voortgegaan, totdat alles te zamen 100 mgr. was geïnjicieerd. Uitvegen van de keel mislukte.

Om 7 n. 40 werd een methyleenblauw-injectie verricht.

De urine van 8 u. 15 bevatte twijfelachtige sporen blauw, die van 8 u. 30 vertoonde duidelijk blauwe verkleuring en bevatte ook chromogeen. Daarna steeg de uitscheiding steeds meer en meer tot dat zij 4 uren post injectionum maximaal was. Dit maximum bleef verder bestaan. Chromogeen was steeds slechts in geringe quantiteiten aanwezig.

De hoeveelheid der afgescheiden urine was ongeveer 250 c.c. in 9 uren.

De toestand bleef ongeveer dezelfde. Steeds cyanose en sterk grofreutelende ademhaling. Geen spoor van krampen. Geen paralyzen. Pols 120.

Om 3 u. 45 's nachts spontane uitdrijving van een doode, voldragen vrucht. Geen afwijkingen bij den partus. De patiënte was na de bevalling veel rustiger en de algemeene toestand liet zich beter aanzien.

Om 6 uur echter ging plotseling de toestand sterk achteruit.

De respiratie werd frequenter en oppervlakkiger, de pols kleiner en frequenter.

Daarna verminderden pols en ademhaling snel, niettegenstaande de toediening van excitantia, en de patiënte succombeerde om 6 u. 15. Autopsie werd geweigerd.

We zien hier dus bij een patiënte, waarbij sedert een paar uren de eclamptische aanvallen opgehouden hadden, bij een niet groote, maar toch ook niet zeer geringe urineproductie, een normale uitscheiding van het methyleenblauw optreden.

Hoewel de patiënte impos was, bleek toch uit den geheelen toestand, dat deze, voor zooverre het direct de eclampsie betrof, goed vooruitging, vooral nadat de patiënte niet meer door optredende weeën onrustig werd gemaakt. De cyanose en het reutelende ademhalingsgeluid baarden echter veel zorg. Alles te zamen genomen, spraken de klinische feiten het resultaat

van de methyleenblauw-proef, dat op een herstel van de nier-functie wees, niet tegen.

Waaraan de betrekkelijk plotselinge dood moet worden geweten, is niet zeker, doch hoogst waarschijnlijk is deze het gevolg geweest van een embolie der arteria pulmonalis, niet van de eclampsie zelve.

Waarneming II maakte het mij mogelijk in een geval van hysterische pseudo-eclampsie mijn vermoeden dat er slechts hysterie aanwezig was, te bevestigen. Het verdere verloop bewees daarna dat het resultaat der methyleenblauw-proef mij een juiste conclusie had doen maken.

Waarneming II. Primigravida, 22 jaar oud.

In de anamnese phtische klachten. Had in de graviditeit veel last van hoofdpijn en braken en soms lichte krampachtige trekkingen, die, op hare beschrijving afgaande, van hysterischen oorsprong schenen te zijn.

Laatste menses 8 Juni. Eerste vruchtbeweging in het laatst van November.

9 Maart.

De vrouw is bleek en mager. Normaal bekken. Kind in schedelligging, rug rechts. Schedel ingedaald. Harttonen van den foetus normaal. In rechter longtop achter lichte demping van het percussiegeluid, enkele rhonchi.

Hysterische stigmata. Pharynxanaesthesie, drukgevoeligheid op het hoofd, van proc. spinosi, links onder de mamma.

Urine normaal.

Patiënte vertoont tijdens haar verblijf in de kliniek niets bijzonders.

1 April.

Begin der weeën. 's Avonds is er beginnende ontsluiting.

2 April. 10 u. 's morgens steeds zwakke weeën. A. a. r. v. 2 cM. ontsluiting. De vrouw gedraagt zich geheel normaal.

12 u. 's middags. De patiënte begint te braken.

2 u. Klachten over hevige hoofdpijn.

Vrij plotseling wordt de vrouw erg slaperig, reageert slechts zeer traag.

De pupillen reageeren op licht. Pols 84, hard. De 2° aortatoon niet klappend.

Ze vertoont van tijd tot tijd lichte krampachtige trekkingen in gelaat en armen.

Deze toestand blijft eenigen tijd voortduren. De vrouw is goed compos mentis, klaagt nog veel over hoofdpijn en braakt dikwijls. Tijdens het onderzoek verergeren de verschijnselen. Hoewel, tevens met het oog op de anamnese, het zeer waarschijnlijk was dat de geheele toestand als een hysterische moest worden beschouwd, geleken de kramptrekkingen toch zooveel op zeer lichte eclamptische convulsieve bewegingen, dat het, mede in aanmerking genomen het braken, de hoofdpijn en de somnolentie, toch niet mogelijk was reeds toen met zekerheid een beginnende eclampsie bij een bestaande hysterie uit te sluiten.

Daarom werd de nierfunctie nauwkeurig nagegaan.

Om 5 u. 's middags werd een methyleenblauw-injectie ver-richt. Naast een lichte oligurie (140 c.c. in 2½ uur) en de afwezigheid van eiwit, werd daarna geconstateerd dat chromogeen na 30 min., methyleenblauw duidelijk na 40 min. in de urine aanwezig was. Beide stoffen werden in steeds stijgende hoeveelheden uitgescheiden, zoodat het maximum na 2½ u. werd bereikt. ¹⁾ Zie de tweede kromme op blz. 116.

¹⁾ Het maximum van uitscheiding bleef, met een lichte remissie, tot 16 uren post. inj. aanwezig. De afgescheiden urinehoeveelheid was normaal. Daarna langzame vermindering van blauw en chromogeen, totdat beide 51 uren p. inj. verdwenen waren.

Op grond van dit resultaat werd een dreigende eclampsie uitgesloten, zooals uit het verdere verloop bleek, met recht.

3 April. Zeer weinig weeën. Ontsluiting 3 cM.

Schedel staat veel dieper dan gisteren. Sedert gisterenavond 6 uur zijn de krampaanvallen opgehouden evenals het braken.

Over hoofdpijn wordt niet meer geklaagd.

4 April 9 u. 's morgens. Steeds zijn de weeën zwak gebleven. Volkomen ontsluiting.

10 uur. Onregelmatige harttonen. Narkose. Forcipale extractie van een voldragen, levend meisje. Niets bizonders verder.

Van 3—6 dagen post partum bestond er een lichte, wisselende albuminurie. 12 dagen post partum is de vrouw, zonder verdere verschijnselen van hysterie te hebben vertoond, ontslagen.

Waarneming XXVI. Patiënte, ongeveer 30 jaar oud. De vrouw is 2 maal bevallen zonder eenigerlei stoornis. In deze, de derde, graviditeit klaagde zij over braken, hoofdpijn en dikke beenen. Verleden week heeft zij eenige keeren last van duizeligheid gehad, ééns zoo erg dat ze gevallen is. Gedurende de laatste dagen urineerde zij veel, maar bij kleine hoeveelheden.

14 Dec. 1898.

's Morgens om 4 uur is zij, met assistentie van een vroedvrouw, spontaan van gemelli bevallen. Het eerste kind leeft, het tweede is dood geboren. De baring geschiedde „à terme”. Tijdens, zoowel als na den partus, gevoelde de vrouw zich heel wel.

Om 12 uur 's middags werd zij, terwijl zij even alleen was gelaten, buiten het bed liggende gevonden. Ze was niet geheel buiten kennis, maar sprak wartaal. Sedert dien tijd was ze

zeer onrustig en is geheel buiten kennis geraakt. In den loop van den dag, tot 10 uur 's avonds, heeft ze frequent optredende, volgens de beschrijving op eclampsie gelijkende, aanvallen gehad.

Om 12 u. 30 m. 's nachts, 15 December, wordt patiënte in de Vrouwenkliniek opgenomen.

Pols 132, inaequaal, soms gespannen. Ademhaling 40-64, oppervlakkig, onregelmatig. Pupillen zeer nauw. Harttonen zacht, aan art. ostia niets te hooren.

Ademhalingsgeruisch overal vesiculair met enkele grove en piepende rhonchi. Achter geen demping.

Aanzienlijk oedema crurum.

Pat. is niet geheel impos. Zij heeft sterken bewegingsdrang, vooral om zich achterover te buigen.

Ze gooit het hoofd heen en weer en draait met de oogen. Deze periode van onregelmatige, soms tonisch-krampachtige, bewegingen duurt ongeveer een half uur. Daarna is zij gedurende ongeveer een kwartier volkomen rustig, in diep coma.

Ruim half twee breekt een hevige eclamptische aanval uit, tonische kramp van alle strekspieren, opisthotonos; alleen de armen zijn gebogen. Op de tonische volgen klonische krampen, beiderzijds even sterk.

Na den aanval coma.

1 u. 45 m. Aanval, vooral links in 't gelaat en in rechterarm.

Nu geen sterke opisthotonos, wel wordt het hoofd in den nek gehouden.

De corneareflex is behouden.

1 u. 30 m. Katheter „à demeure”. 1040 c.c. urine. S. G. 1009, veel eiwit bevattende, worden opgevangen.

1 u. 40 min. Methyleenblauw-injectie.

Subcutane injectie van 20 mgr. morphine.

1 u. 55 m. Lichte Cheyne-Stokes-ademhaling gedurende $\pm$ 10 min.

2 u. Onderhuidsche inspuiting van 500 c.c. zoutwater aan den buik.

2 u. 30. m. 't Coma is wat minder diep. Pupillen puntvormig. Oogen naar boven gericht. Ademhaling rustiger. Pols minder frequent.

2 u. 55 m. Pols 112, regelmatig, aeq. Goed gevuld, gespannen. Pat. reageert nu veel beter. Pupillen puntvormig.

3 u. 55 m. Aanval. Ze begon eerst met de oogen te draaien en met den mond te trekken. Daarna sterk knippen met de oogleden. Het hoofd werd achterover getrokken. Ook trok ze met de armen, doch de beenen bleven rustig liggen. De aanval duurde anderhalve minuut. Daarna was ze rustig.

4 u. 10 m. Aanval, als de vorige.

Daarna begon patiënte sterk te reutelen. Dit duurde echter slechts een paar minuten.

Twee morphine-injecties.

6 u. Ademhaling erg benauwd.

Trekkingen door het geheele gezicht. Patiënte transpireert sterk.

7 u. Ze is rustig.

8 u. 30 m. Pat. doet een tonisch-krampachtige, half bewuste, poging om het bovenlijf buiten 't bed te brengen. Daarbij steeds sterker wordende cyanose, onregelmatige pols. Het duurde $\pm$ 5 min.

(Het gehalte aan methyleenblauw en aan chromogeen zal hieronder met cijfers van 0—10 worden aan-gegeven.)

18 December.

Tijd. Hoeveelh. Reactie. Blauw. Chrom. Eiwit

2u. 14m. 65 c.c. Z. 0 0 veel.

2u. 15m. 25 c.c. Z. Spoor. 1.

4u.	30 c.c.	Z.	3	$2\frac{1}{2}$
4u. 30m.	18	Z.	3	$2\frac{1}{2}$ minder.
5u.	15	Z.	$4\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{2}$
5u. 30m.	10	Z.	4	$2\frac{1}{2}$
's morgens.				
6u.	15 c.c.	Z.	4	$2\frac{1}{2}$
6u. 30m.	15	Z.	4	$2\frac{1}{2}$
7u.	25	Z.	4	$2\frac{1}{2}$
7u. 30m.	25	Z.	4	$2\frac{1}{2}$
8u.	10	Z.	4	$2\frac{1}{2}$
8u. 30m.	14	Z.	4	$2\frac{1}{2}$

Daarna vervalt patiënte in een matig diep coma.

Temp. 38°, 1. De cyanose wordt eerst na $\pm$ een uur wat beter.

9 u. 55 m. 500 c.c. zoutwater in rechterdij.

In het verloop van den morgen maakt de patiënte nog een paar malen dezelfde bewegingen als om half 9, steeds naar links. Nu en dan een tonische trekking naar beneden in den linkermondhoek.

Voortdurend sterke cyanose.

Bij percussie geen afwijkingen.

Bij auscultatie over beide longen droge en vochtige, grootere en kleinere rhonchi.

Tegen 12 uur een lichte aanval van trekkingen links in het gelaat. Daarna een kortdurende parese van den linkermondhoek.

De cyanose is blijven bestaan.

Tot 2 uur was patiënte niet in zeer diepe coma, daarna is het dieper geworden.

Pupillen gelijk, puntvormig.

De cyanose werd steeds sterker.

Pols 144. Goed gevuld.

De ademhaling is oppervlakkig en frequent, sterk reutelend en geschiedt met inspanning van alle auxiliaire spieren.

Tijd. Hoeveelh. Reactie. Blauw. Chrom. Eiwit.

9u. 15 c.c. Z 4 $2\frac{1}{2}$

11u. 75 Z 8 $2\frac{1}{2}$ veel minder.

12 u. 30 m. De patiënte heeft groene urine in het laken laten lopen.

1u. 30m. 45 c.c. Z. 5 1

2u. 30m. 35 Z. 2 $\frac{1}{2}$

3u. 30m. 35 Z. $4\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$

4u. 30m. 30 Z. 2 $\frac{1}{2}$

Om kwart voor vijf werd nog een begin gemaakt met een voorgenomen venaesectie. De patiënte was echter gedurende de praeparatieven daarvoor zoo hard achteruitgegaan, dat ze

eigenlijk moribund was. Nadat 75 c.c. bloed waren verwijderd werd de venaesectie gestaakt. De pols werd langzamer en kleiner en na korten tijd succombeerde de patiënte.

Autopsie: Geen vrij vocht in buik of thorax. Geen enchymosen in pericardio. Hartspier te licht van kleur en te vochtig. Kleppen volkomen normaal.

Longen: op onderste gedeelte van rechterbovenkwab sero-fibrineuse pleuritische adhaesies. Pneumonisch hardje op die plaats. De geheele long is te rood, vooral boven. Algemeen oedeem. Enkele bloedige hardjes onder pleura pulm. Niet in pleura parietale. Linkerlong: sero-fibrineuse pleuritis: enkele enchymosen. Bovenkwab rooder dan onder. Algemeen oedeem. In onderkwab pneum. hard, uit de kleine bronchi komt pus.

Milt: enkele enchymosen. Zeer vochtig, slap. Ook enkele bloedingen in het parenchym.

Lever: alleen in ondervlakte van linkerleverkwab bloeduitstortingen. Anaemisch, egaal van kleur, te slap, doch gelijkmatig van consistentie. Troebel, duidelijke teekening der facetten: geen necrotische hardjes, geen bloedingen. Gemakkelijk verscheurbaar en daarom waarschijnlijk gedegeneerd. Te voren schijnt de lever niet ziek geweest te zijn.

In mesenterium en darmen geen bloeduitstorting.

Aan pancreas macroscopisch geen afwijkingen. In de blaas enkele enchymosen, eene vrij groote bloeduitstorting.

Nieren: rechts te slap; nierparenchym promineert boven de kapsel, deze laat zich gemakkelijk aftrekken; een bloeduitstorting zoo groot als een kwartje onder de kapsel. Schors is meer anaemisch dan het merg. De coupe is glad, radiaire teekening goed behouden. In pelvis geen afwijking. Linker-nier als rechter, doch voor de helft is het oppervlak gegranuleerd bij aftrekken der kapsel. Ook mikroskopisch vertoon-

toonden de nieren het beeld van een acute nephritis.

Beide ovaria zeer klein, in het rechter bevinden zich twee corpora lutea.

Meningen: de dura is normaal. Subarachnoideale bloeding in rechterfrontaalkwab en gedeeltelijk in parietaalkwab tot ver naar beneden, $\pm$ 8 cM. hoog, 7 breed; ook bloeding boven den lobus paracentralis.

Bij de achterhoofdskwab een kleinere dergelijke bloeding. Nergens oedemen.

De methyleenblauw-uitscheiding vertoonde in het begin een lichte vertraging en een duidelijke vertraging in de intrede van het maximum (9 u. 20 p. inj.) Dit viel samen met de periode waarin eclamptische aanvallen plaats hadden, die echter minder frequent en minder hevig waren dan te voren.

Op het maximum volgde spoedig een sterke remissie, waarna het coma waarin de patiënte verkeerde, dieper werd.

De uitscheiding bleef verder beneden het normale, maar de geheele eliminatie kon toch niet absoluut onvoldoende worden genoemd. De toestand van de patiënte ging echter hoe langer hoe meer achteruit en het was dus waarschijnlijk dat naast de gevolgen van de nog bestaande nierinsufficiëntie er andere afwijkingen aanwezig waren.

Door de autopsie werd dit vermoeden dan ook bevestigd.

Waarneming XXII. Primigravida, 22 jaar oud.

Patiënte komt in de kliniek met de diagnose eclampsie. Volgens haar man zou ze een week geleden een lichten aanval van krampen hebben gehad, zonder verlies van bewustzijn en daarvoor door den medicus met morphine zijn behandeld. Ze had in de vorige week veel last van hoofdpijn.

Hedenmiddag zou zij weer een aanval, gelijk aan den vorigen

hebben gehad. Ze heeft over duizeligheid, misselijkheid, braken, hoofdpijn en slecht zien geklaagd.

25 Februari.

7 u. 30 m. 's avonds. Dadelijk na aankomst in de kliniek kreeg patiënte een eclamptischen aanval. De patiënte lag met wijd starende oogen in bed. Beiderzijds traden nu eerst in het gelaat, dan in de halsspieren, vervolgens in de M. deltoidei tonische krampen op, die weldra voor klonische convulsies plaats maakten. Van den schouder gingen de krampen over op de pronatoren, toen op de handen, terwijl daarna ook in de beenen de convulsies optraden.

Met de oogen maakte de patiënte langzame bewegingen. De pupillen reageerden niet op licht, doch waren afwisselend nauw en wijd. Er trad cyanose op. Pols en respiratie irregulair.

Na den aanval delireerde de patiënte wat en verviel daarna in coma.

Oedema pedum et crurum.

Pols licht gespannen. 2e Aortatoon wat klappend.

Periostreflexen aan den rechter onderarm sterk, links duidelijk aanwezig.

Patellairreflex beiderzijds verhoogd.

Geen voet- of dijklonus.

Het kind ligt in schedelligging, rug links. Harttonen 147.

Per katheter wordt een geringe hoeveelheid heldere urine ontlast, donker van kleur.

Reactie zuur.

Eiwit 1 per mille.

Geen suiker.

9 u. 5 m. 2^e aanval. Klonische krampen in de gelaatsspieren en sterk in den M. masseter. 't Gelaat wordt naar rechts gewend.

Krampen in de armen.

Afwijking der oogen naar links, daarna strabismus divergens.

Pupillen eerst verwijd, daarna nauw.

De aanval duurde hoogstens 1 min.

Daarna coma. Geen corneareflex. Algeheele slapheid der extremiteiten.

9 u. 35 m. De patiënte slaat bij aanroepen de oogen op. De pupillen worden wijder. Ze klaagt over hoofdpijn.

10 u. 50 m. Patiënte is goed compos, heeft rustig geslapen.

3 cM. ontsluiting. A. a. l. v. Foetale harttonen regelmatig, 144.

11 u. Aanval. Tonisch-klonische krampen, vooral in de masseteren. Déviation conjugué naar links. Cyanose. Bloedig schuim op den mond. Pols 104.

Gedurende korten tijd wordt een weinig chloroform toegediend.

11 u. 10 m. In de armen zijn telkens lichte klonische krampen te voelen.

26 Februari.

12 u. 15 m. 's nachts. Patiënte is compos. Ze braakt een weinig.

12 u. 45 m. Een lichte aanval, gelijkende op den vorigen, door chloroform bestreden.

Subcutane injectie van 20 mgr. mur. morphii.

11 u. 10 m. Per katheter 75 c.c. donkergekleurde, veel eiwit bevatte urine.

26 Februari.

12 u. 15 m. Spontane mictie van 16 c.c. urine.

1 u. 22 m. Methyleenblauw-injectie. Katheter „à demeure”.

2 u. 30 m. Patiënte slaapt rustig.
 2 u. 45 m. Ze wordt wat onrustig,
 vertoont daarop plotseling vrij hevige
 krampen in hoofd en extremiteiten.
 Kortdurende chloroformtoediening.
 20 mgr. morphine subcutaan.
 Na den aanval coma.

De urine bevat nog steeds veel
 eiwit, geen suiker, geen aceton.

1 u. 54 m. 3 c.c. urine, geen
 kleurstof bevattende.

2 u. 15. 3 c.c., als boven.

2 u. 40. 2 " "

3 u. 30. $3\frac{1}{2}$ " "

4 u. 3 , bevat een weinig
 chromogeen.

De urine van 25 Februari, 8 u. 30 m.
 's avonds tot 26 Februari, 2 u. 30 m.
 's nachts wordt met 1 druppel chloro-
 form op ijs bewaard en 26 Februari
 wordt hare toxiciteit nagegaan.

Dit is dus de urine tijdens de
 periode der aanvallen afgescheiden.

Alles te zamen was er, na aftrek
 van eenige kleine hoeveelheden die
 voor onderzoek waren verbruikt
 80 c.c. urine. Vóór de injectie werd
 de urine licht zuur en helder be-
 vonden. S. G. 1012.

Ze werd gefiltreerd en in het op
 40° C. verwarmde injectie-apparaat
 van BOUCHARD gebracht, voor een
 injectie in de vena auricularis post.
 van een mannelijk konijn, 1800 gram
 zwaar.

Tijd.	Stand van den vlocistofspiegel.
-------	------------------------------------

2 u. 8 m.	80 cc. ademhaling lang- zaam en regelmatig.
-----------	--

2 u. 13 m.	45 c.c. buikreflex ¹⁾ nor-
------------	---------------------------------------

¹⁾ Konijnen zijn zeer gevoelig voor tikken tegen den buik. Ze reageeren
 daarop door plotselinge spanning der buikspieren, gewoonlijk gepaard
 gaande met pogingen tot aantrekken der door het vastbinden uitgespannen
 extremiteiten. De vermindering in intensiteit van dezen »buikreflex» is mij
 een zeer goed criterium gebleken voor de waarnemingen van het effect
 van de toediening van narkotica.

Tijd. Stand van den
vloeistofspiegel.

maal; ademh. als
voren. Corneareflex
normaal.

2 u. 14 m. 36 c.c. De ademh. wordt
een oogenblik wat
sneller, daarna weer
als voren; dit treedt
later nog een paar
malen op.

2 u. 19 m. 2 c.c. Alle reflexen normaal.

Pupil middelwijd. Geene urine-
loozing, geen defæcatie. Per katheter
werden 28 c.c. urine ontlast. S.G. 1018.
Daar het dier van te voren niet
gekatheteriseerd was, mogen we wel
zeggen, dat tijdens de injectie geen
noemenswaarde polyurie is opge-
treden.

In 11 minuten zijn 78 c.c. (dit
was dus een vrij snelle toediening)
ingespoten, bij een niet zeer groot
konijn, zonder eenig verschijnsel te
veroorzaken.

Vervolg van het resultaat der
methyleenblauw-injectie:

5 u.	5 ¹ / ₂ c.c.	licht groene urine.
6 u.	5 ¹ / ₂ "	iets donkerder urine.
7 u.	17 "	donkergroene urine.
8 u.	10 "	donkergroene urine.

26 Februari.

7 u. 's morgens. Patiënte is rustig.

Pols regelmatig, aequaal, 112.
Temp. 38°, 3.

8 u. 15 m. Eenige lichte convulsies
in gelaat en vingers.

10 u. 4 cM. ontsluiting. Staande
vliezen.

4 u. 's middags. Pols 92, Temp.
37°, 4.

7 u. Weeën zeer sterk, maar met zeer lange pauzen.

Volkomen ontsluiting. Schedel diep ingedaald. Harttonen regelmatig.

Patiënte was niet volkomen compos mentis en van tijd tot tijd wat onrustig.

10 u. 45 m. Schedel voor de vulva.

27 Februari.

2 u. 15 m. 's nachts. Eclamptische aanval, evenals de vorigen.

Chloroform. Morphine-injectie.

3 u. 30 m. 's nachts. Foriciple extractie van een levend, voldragen jongetje van 3350 gewicht.

Nadat de placenta door zachten druk op den fundus uteri uitgedreven was, trad er een vrij ernstige bloeding op, die door utero-vaginaaltamponnade met succes bestreden werd. Frequente, kleine, irregulaire pols. Excitientia brengen de vrouw weer in goede conditie. Ze ligt spoedig rustig te slapen.

28 Februari.

De vrouw maakt 't vrij goed, is somnolent en weet volstrekt niet waar ze is.

1 Maart.

Patiënte is steeds op absoluut melkdiët totdat de urine eiwitvrij blijft.

7 u. Blaas sterk gevuld. Katheteriseceren mislukt.

1 u. 15 m. 's nachts. 600 c.c. donkergroene urine, bevat veel blauw, geen chromogeen.

3 u. 30 m. 75 c.c. urine. Veel minder blauw, geen chromogeen.

8 u. 's avonds. 375 c.c. urine. S. G. 1011. Kleur vuil bruingroen.

1 u. 's middags. 525 c.c. S. G. 1010. Zeer licht groen.

5 u. 15 m. 390 c.c. S. G. 1010.

2 u. 500 c.c. S. G. 1011. bruin-groen.

9 u. 's avonds. Zeer lichte geelgroene urine, een spoor chromogeen bevattende.

4 u. 30 m. 's nachts. 825 c.c. S. G. 1011. duidelijk methyleenblauw bevattende, geen chromogeen.

11 u. 's morgens. 400 c.c. lichtgroene urine.

2 u. 30 m. 's middags. 600 c.c. licht groene urine.

4 u. 30 m. 180 c.c. weinig blauw, spoor chromogeen.

9 u. 's avonds. laatste sporen blauw en chromogeen.

9 Maart. gegranuleerde cylinders in urine. Tot 8 April blijven soms sporen eiwit in de urine aanwezig.

13 April. Geheel hersteld wordt patiënte ontslagen.

Resumeerende hebben we een sterke vertraging in het optreden van het methyleenblauw in de urine, te zamen met een hooggradig gebrek aan giftigheid der urine, vallende in de periode van de meeste aanvallen.

Ook in de verdere uitscheiding bestaan, zij het ook lichtere afwijkingen; een duidelijke remiesie, vrij wel vallende in den tijd, waarin na een aanzienlijke rust weer een aanval optrad, en te langen duur der eliminatie.

Waarneming XXVIII. Eclampsie durante partu. Primigravida, 26 jaren oud.

Laatste menses eind Augustus 1898.

Eerste vruchtbeweging eind December. In graviditeit hoofdpijn en braken, amaurose, oedemen.

Ze heeft heden om ongeveer half vier in het Wilhelmina Gasthuis een hevigen eclamptischen aanval gehad.

30 Maart. Patiënte is ongeveer in de 8^e maand der graviditeit. Ze wordt in somnolenten toestand in de Kliniek gebracht. Het gelaat is oedemateus gezwollen, cyanotisch. Gering oedeem van de beenen. Handen, cyanotisch gezwollen. Fundus uteri

ongeveer 8 cM. boven den navel, hard. Geen harttonen, rug links, kleine deelen rechts. Schedel ingedaald.

Inwendig: beginnende ontsl. staande vliezen, hoofd voor groot deel ingedaald.

Temperatuur 38₀,3. per rectum. Pols klein, weinig gespannen, onregelmatig. Frequente ademhaling, zwaar snorkend, 20 per minuut. Urine: geconcentreerd, bevat veel albumen.

Om 4 u. 37 m. wordt in de gluteaal-musculatuur 1 c.c. 5% methyleenblauw-oplossing ingespoten.

12 u. 20 m. Patiënte is den ganschen avond onrustig, werpt zich in het bed heen en weer, maar heeft geen aanval gehad.

Van tijd tot tijd blijkt ze wat beter compos mentis te zijn.

De pols is minder klein, frequent. De handen zijn minder cyanotisch.

31 Maart.

Half vier 's morgens. Duidelijker korte, krachtige weeën.

De vruchtblaas puilt uit de vulva. Zij wordt gebroken en het vruchtwater opgevangen.

4 u. 15 m. Het hoofd wordt spontaan uitgedreven. Omstrengeling. Spontane uitdrijving van den romp.

Het kind is dood, van het manlijk geslacht, 2 KG. zwaar, 49 cM. lang.

Om 4 u. 30 m. worden de secundinae door druk op den fundus uteri geboren. Er is niets bijzonders aan waar te nemen.

De temperatuur is nu tot 37₀,8 gedaald. De algemeene toestand zeer bevredigend.

1 April.

De patiënte is vrij wel normaal. Het oedeem van het gelaat verdwijnt meer en meer. De pols is normaal. Geen cyanose meer. Nog wat hoofdpijn. Sensorium heel goed. Totale amnesie van het tijdperk van partus en kramp.

Methyleenblauw-onderzoek:

Injectie 30 Maart 4 u. 37 m. 's middags.

4 u. 40 m. Blaas ontledigd: enkele druppels troebele urine.

5 u. 20 m. $\pm$ 10 c.c. donkergele urine. Reactie zuur.

De urine bevat chromogeen.

6 u. 15 m. Een zeer geringe hoeveelheid lichtgroene urine wordt per katheter geloosd.

7 u. 15 m. $\pm$ 15 c.c. donkergroene urine.

9 u. 20 m. $\pm$ 20 c.c. zeer veel blauw bevattende urine.

11 u. 30 m. $\pm$ 30 c.c. maximaal groene urine.

31 Maart.

9 u. 's morgens $\pm$ 200 c.c. maximaal groene urine. Chromogeen niet duidelijk aan te toonen. Reactie zuur. Veel albumen.

1 April. In den loop van den morgen wordt 600 c.c. maximaal groene, zuur reageerende, urine geloosd. Daarna worden tot en met:

2 April, 's morgens 7 u 15 m. vijf malen telkens hoeveelheden van ongeveer 600 c.c. urine verwijderd. Reactie zuur. Eiwit: veel minder. Geen chromogeen.

Het blauw is in de eerste portie nog maximaal aanwezig, vermindert vervolgens eerst langzaam, dan snel en is in de laatste portie voor 'tlaatst te vinden.

Er blijft verder nog gedurende eenige dagen een duidelijke polyurie bestaan, doch nimmer werd meer een spoor blauw of chromogeen aangetroffen.

Resumeerende is dus de uitscheiding van het methyleenblauw in den vorm van chromogeen binnen drie kwartier na de injectie begonnen en was het blauw zelf binnen 100 minuten duidelijk in de urine aanwezig; ¹⁾ terwijl er een duidelijke oligurie bestond. Terwijl de oligurie, zij 't dan ook in niet zoo sterken graad, voortduurde, is de uitscheiding van het blauw

¹⁾ Een licht gedissocieerde eliminatie dus.

steeds toegenomen, totdat 7 uren post injectionem het maximum werd bereikt dat gedurende ± 40 uren bleef aanhouden. Intusschen had de oligurie voor polyurie plaats gemaakt.

De uitscheiding heeft continu plaats gehad, na het eerste stadium zoo goed als alleen in den vorm van methyleenblauw, is na het maximum vrij snel, daarna langzamer gedaald, totdat zij ± 63 uren post injectionem voltooid was.

Waarneming XXIX. Patiënte oud 42 jaar. XVIIgravida.

Alle partus normaal, behalve een abortus. Niets bijzonders in de antecedenten.

Laatste menses: eind Augustus '98. Eerste vruchtbeweging: Januari '99.

Ze deelde mede in deze zwangerschap oedemen te hebben gekregen en vertelde dat er eiwit in hare urine was gevonden.

Patiënte werd 30 Maart om 3 uur 's middags in de Kliniek gebracht. Ze had thuis 's nachts een eclamptischen aanval gehad.

Tijdens het vervoer naar de Kliniek kreeg ze in het rijtuig een lichten aanval.

Bij hare binnenkomst bestond er trismus, die spoedig verdween.

De patiënte was vrij goed compos, maar licht dommelend. Ze klaagde over hoofdpijn en amaurose. Van tijd tot tijd braakte ze. De pols was gespannen, ± 80 in de minuut. Temperatuur $38^{\circ},1$ rectum. Licht oedema pedum. Geen cyanose.

Vrij onverwacht trad om half 5 een lichte, naar typische eclamptische aanval op, waarna ze spoedig weer bijkwam.

20 mgr. morphine werden subcutaan toegediend.

De fundus uteri stond ± 9 cM. boven den navel. De uterus was gecontraheerd.

Het kind lag in stuitligging met den rug rechts. Normale harttonen.

Beginnende ontsluiting, staande vliezen.

De vrouw was verder geheel rustig en vertoonde niets abnormaals.

Om 10 u. 30 m. 's avonds werd de vrucht onverwacht, in de vliezen, geboren. Eenige minuten later werd de placenta eveneens spontaan uitgedreven. Deze vertoonde niets bijzonders.

Het kind was levend, 41 cM. lang, van het vrouwelijk geslacht. Het werd in de couveuse gelegd.

De patiënte verloor bij den partus slechts weinig bloed, de uterus contraheerde zich goed. Na den partus is de vrouw dadelijk gaan slapen.

Den volgenden morgen was zij vrij normaal. Amnesie voor 't geen geschied was sedert ze thuis den eersten aanval had gehad. Eenige dagen later was de patiënte geheel wel. 3 weken later: klappende 2^e aortatoon, lichte harthypertrophie; licht gespannen pols.

De urine blijft steeds wat eiwit bevatten.

Nierfunctie:

In de urine was niet veel eiwit aanwezig. Mikroskopisch werden geen nierelementen gevonden.

Half 5 's middags spontane loozing van $\pm$ 200 c.c. urine.

Methyleenblauw-injectie:

30 Maart. 's Middags 4 u. 50. Daarna werd een katheter „à demeure" ingebracht. Er kwam niets uit de blaas.

5 u. 25 m. $\pm$ 15 c.c. gele, alkalische urine. Geen blauw, geen chromogeen.

5 u. 50 m. $\pm$ 5 c.c. lichtgroene, alkalische urine, duidelijk blauw en wat meer chromogeen bevattende.

6 n. 20 m. $\pm$ 12 c.c. alkalische urine. Wat minder blauw, wat meer chromogeen.

6 u. 50 m. 12 c.c. alkalische urine. Veel blauw, wat minder chromogeen dan vorige maal.

7 u. 50 m. $\pm$ 8 c.c. alkalische urine. Zeer veel blauw.
Weer meer chromogeen.

9 u. 20 m. $\pm$ 8 c.c. alkalische urine. Zeer veel blauw.
Zeer weinig chromogeen.

10 u. 30 m. $\pm$ 100 c.c. alkalische urine. Iets minder blauw,
iets meer chromogeen.

11 u. 33 m. $\pm$ 40 c.c. als voren.

31 Maart.

1 u. 30 m. 's nachts. $\pm$ 60 c.c. urine. Wat meer blauw
en chromogeen.

4 u. 30 m. $\pm$ 100 c.c. Iets meer blauw, wat minder chromogeen.

Van dien tijd af tot 's avonds 1 April werden 6 porties van ongeveer 300 c.c. alkalische urine geloosd. In de eerste hoeveelheid was nog het maximum blauw aanwezig en duidelijk chromogeen. Daarna verminderde het blauw vrij snel, terwijl het chromogeen bleef.

1 April 's avonds werd het laatste methyleenblauw, in den nacht daarop het laatste chromogeen gevonden.

Er bleef gedurende eenige dagen een lichte polyurie bestaan. Geen enkelen keer werd echter meer methyleenblauw of chromogeen in de urine aangetroffen.

Resumé: duidelijke oligurie met uitscheiding van blauw en chromogeen binnen een uur.

Maximum van $\pm 2\frac{1}{2}$ uur tot 20 uren post injectionem.

Daarna geleidelijke afname.

Blauw verdween na ± 54 uur.

Chromogeen verdween na ± 60 uur.

De urine was steeds sterk alkalisch en verspreidde, ook dadelijk na de mictie, een sterken stank, gelijkend op dien van paardenurine. Ten laatste nam de alkaliteit en tegelijk daarmede de stank af in intensiteit. Eiwit was in de laatste porties slechts in sporen aanwezig.

De urine, welke vóór de injectie van het methyleenblauw spontaan was geloosd, werd, na herhaalde filtratie in de vena auricularis post. van een wit, middelgroot, volwassen mannelijk konijn gespoten, met een snelheid van $4\frac{1}{2}$ c.c. per minuut.

Het dier heeft al eenigen tijd gebonden gelegen, ligt absoluut rustig, vertoont geenerlei trilling, ook niet bij aanraking, heeft een rustige, normale ademhaling. Het reageert absoluut niet op het inbrengen van den injectienaald.

Na 15 c.c. treedt, nadat eerst de ademhaling sneller geworden was, plotseling een kortdurende tonisch-klonische convulsie op, zoowel in de extremiteiten als voornamelijk in nek en rug. De pupil wordt daarbij wijd.

Na $\pm$ 20 c.c. beginnen fibrillaire contracties in hals en bovenvoorpoot op te treden, die spoedig heviger worden en zoo in afwisselende intensiteit verder gedurende de injectie blijven bestaan, later ook in de kauw en aangezichtsmusculatuur optreden. Ze breiden zich echter niet verder over het lichaam uit.

De pupil wordt langzamerhand wijder. De ademhaling blijft frequent en oppervlakkig.

Nadat nog enkele, kleinere, klonische convulsies in nek en voorpoot zijn waargenomen, treedt er na 31 c.c. weer een meer algemeene klonische kramp op, echter niet zoo intensief als de eerste maal.

De corneareflex blijft steeds goed aanwezig.

Na 35 c.c. weer een lichte algemeene convulsie.

De injectie wordt gestaakt. Er heeft geen urineloozing plaats gehad. Wel zijn eenige faecaalballetjes uitgedreven.

De ademhaling blijft frequent, evenals de hartslag, die wat onregelmatig is.

De corneareflex is nog steeds goed.

Het dier ziet er ziek uit. Het blijft steeds rustig liggen.

Het wordt losgemaakt en in 't hok teruggebracht. 's Avonds (de injectie had 's middags plaats ¹⁾) zit 't dier op zijn pooten, maar ineengedoken, dof, in een hoekje.

Den volgenden morgen wordt het dood gevonden. Er is al rigor.

In het hok en het stroo is geen spoor van urineloozing bemerkbaar.

Autopsie: Absoluut geen afwijkingen. Hart en longen geheel normaal. In 't hart en groote venen normale, donkere coagula.

De blaas bevat slechts enkele druppels urine.

De nieren vertoonen een normaal aspect, de kapsel laat gemakkelijk los.

Milt normaal. Maag is licht gevuld, vertoont een tamelijk uitgebreide zelfvertering. Daardoor is ook de lever op aangrenzende plaatsen wat aangetast. Ook dit orgaan vertoont overigens niets bijzonders. Nergens iets van kleine bloedingen of emboliën.

We zagen hier dus bij eene patiënte, die waarschijnlijk in aansluiting aan een chronische interstitiële nephritis eclampsie had gekregen, het spoedig na den laatsten, lichten, aanval verrichte methyleenblauw-experiment niettegenstaande de aanwezigheid van oligurie, op een voldoende-zijn van de nierfunctie wijzen.

In overeenstemming daarmede vinden wij dat de kort te voren geloosde urine een groote giftigheid bezat, wat op de uitscheiding van een groote hoeveelheid gifstoffen uit het bloed wees.

En met deze beide feiten harmoniëerende zagen we dan ook de eclampsie geheel ophouden en de vrouw, voor zoover mogelijk, spoedig genezen.

¹⁾ 31 Maart. De urine was dus bijna 24 uren bewaard, doch tegen rotting beschermd door toevoeging van 2 druppels chloroform.

Waarneming IX. De patiënte heeft thuis verscheiden eclamp-tische aanvallen gehad, nadat de twee voorafgaande dagen oligurie bestaan had. Er is 125 c. c. urine in de blaas aanwezig. S. G. 1025, reactie zuur. De urine bevat veel eiwit; bij koken stolt de urine geheel.

De patiënte braakt herhaaldelijk. Er bestaat een duidelijke oligurie. Geen spoor van krampen.

Twee uren na hare opname methyleenblauw-injectie. Het blauw wordt normaal snel uitgescheiden. Ongeveer 9 uren na hare opname spontane geboorte van een levend kind. De urine-afscheiding bereikt in deze periode gedurende korten tijd het normale peil.

De algemeene toestand is zeer bevredigend.

Ruim een uur post partum begint de uitgescheiden hoeveelheid urine te dalen. Een meer aanzienlijke, plotselinge daling heeft er plaats in de eliminatie van de kleurstof.

8 uren later, dus ruim 18 uren post inj. is de urine-quantiteit nog meer gedaald, de kleurstofuitscheiding daarentegen wat gestegen.

Bij een aanmerkelijke stijging der urinehoeveelheid volgt nu weer een zeer snelle daling van het kleurstofgehalte.

Twee uren later heeft een lichte eclamptische aanval plaats, de eerste sedert hare opname, een uur daarna door een hevigen aanval gevolgd.

Na den eersten aanval treedt bijna anurie op. Een uur na den tweeden aanval venaesectie (ongeveer 300 gram bloed worden verwijderd) met opvolgende onderhuidsche injectie van ongeveer een halven liter zoutwater.

Deze maatregelen worden zeer spoedig door een eerst langzame, na verloop van 3 uren snelle stijging van quantiteit en kleurstofgehalte der urine gevolgd.

De methyleenblauw-uitscheiding stijgt vervolgens nog meer

bij een lichte afname der urinehoeveelheid, daalt daarop weer langzaam tot 41 uren post injectionem en dan snel tot 44 uren p. inj., terwijl langzamerhand een aanzienlijke polyurie intreedt, die geruimen tijd aanhoudt.

Het methyleenblauw blijft nog tot 69 uren p. inj. in geringe quantiteiten aanwezig. 85 uren p. inj. wordt weder wat chromogeen in de urine aangetroffen.

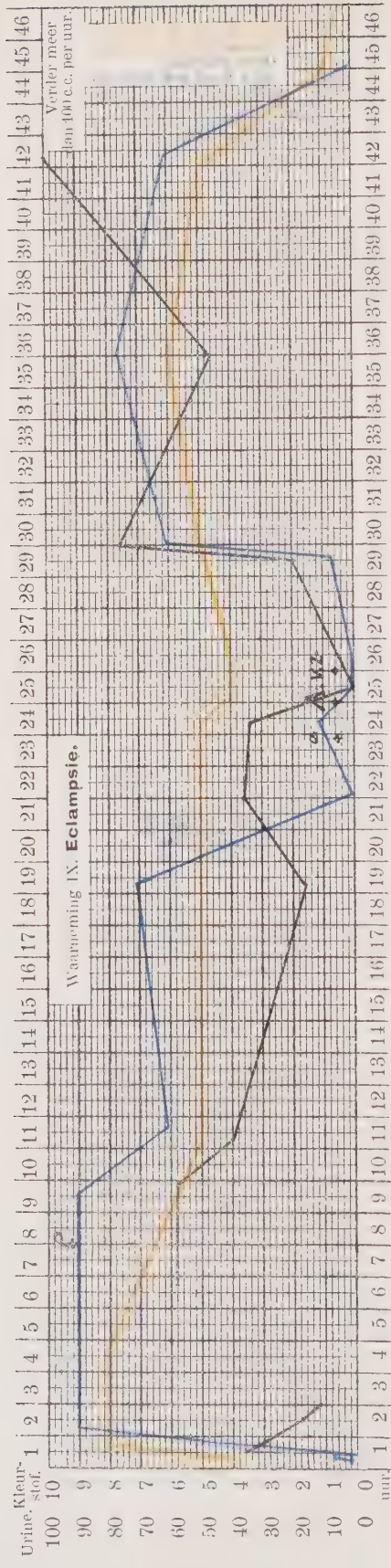
De patiënte heeft geen aanvallen meer gehad en de algemeene toestand is zeer bevredigend.

14 dagen post partum is het eiwit uit de urine verdwenen.

Als voorbeeld hoe ook hier een graphische voorstelling demonstratief is, voeg ik hier een zoodanige aan toe en geef, ter vergelijking, daaronder een curve van de normale eliminatie van Waarneming II.

We zien in dit geval IX ten duidelijkste hoe de toestand van de patiënte van de nierfunctie afhankelijk was en hoe uit de methyleenblauw-uitscheiding het verloop voor de eerstvolgende uren] was te voorspellen. Het normale begin der kleurstof-eliminatie deed niettegenstaande de oligurie een voorloopig goede prognose stellen en de toestand kwam daarmede overeen. De intermissie van de blauwuitscheiding echter liet een hernieuwing van de aanvallen verwachten, hoewel de urinehoeveelheid juist tijdens de sterke daling van het blauwgehalte weer steeg. Het effect van de therapie ten slotte, zich uitend zoowel in een stijging van het blauwgehalte als van het urinequantum, blijkt uit de kromme al zeer opvallend.

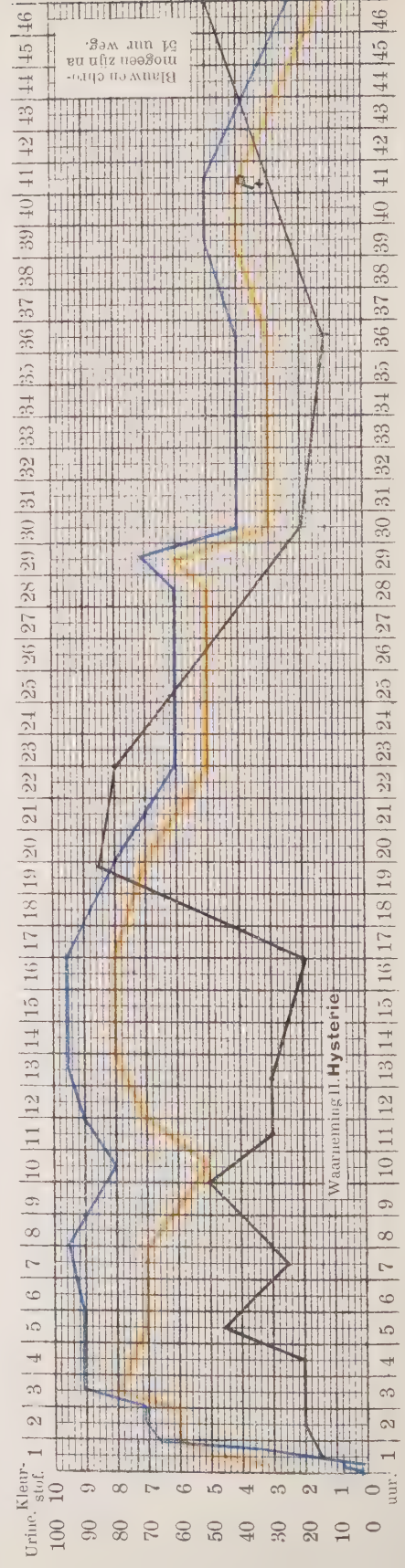
Een en ander komt mij zoo overtuigend voor, dat ik in het vervolg in een dergelijk geval bij een te vroegtijdige, sterkere daling van het methyleenblauw-gehalte geneigd zou zijn reeds dadelijk een onderhuidsche inspuiting van zoutwater en, bij een niet anaemische patiënte, een venaesectie te verrichten



De afgescheiden hoeveelheid urine is in c. per uur met zwart aangegeven.

De blauwuitscheiding is in blauw, het chromogeen in geel, in cijfers van 1—10 opgeteekend.

Injectie bij I. P. = partus " = lichte eclamptische aanval. A = hevige aanval V = Venaesectie. Z = onderhuidse inspuiting van zoutwater.



om daardoor te trachten een verergering van den toestand te voorkomen.

De chromogeen-uitscheiding is in dit geval, zooals men ziet, van weinig waarde voor de beoordeeling van de nierfunctie geweest.

Ook uit de voorafgaande gevallen blijkt het hoe het nagaan van de methyleenblauw-uitscheiding een zeer te waardeeren hulpmiddel voor het stellen van de prognose is. Zoo kon deze in de gevallen XXVIII en XXIX op grond van de min of meer normale blauwuitscheiding gunstig gesteld worden, en dat niettegenstaande in het laatste geval kort voor dit experiment nog een lichte aanval had plaats gehad en er in beide gevallen oligurie bestond. Daarentegen droeg b. v. in Waarneming XXIII het resultaat der methyleenblauw-proef er toe bij om de prognose voorloopig slechts als twijfelachtig te beschouwen.

Ook in die gevallen waar de methyleenblauw-proef van belang was voor het stellen van de diagnose op complicaties bij de eclampsie, droeg zij het hare bij tot het stellen der prognose. Want het spreekt wel vanzelf dat de aanwezigheid van complicaties de prognose der eclampsie ongunstiger maakt omdat de nierfunctie zich ongeveer ten allen tijde nog kan herstellen en daardoor de eclampsie of de status eclampticus kan verbeteren.

De complicaties echter, waaronder in de eerste plaats de intracraniële bloedingen genoemd moeten worden, zijn lang niet zoo goed en zoo snel voor verbetering vatbaar.

Zooals we gezien hebben komt een voldoende nierfunctie, dus een ongeveer normale methyleenblauw-uitscheiding bij eclampticae voor zoowel in gevallen waar de toestand reeds is verbeterd of dit spoedig zal gaan doen, als in gevallen waar de toestand door het optreden van complicaties meer ernstig is gebleven of geworden.

Om het resultaat van de methyleenblauw-proef ten dien opzichte juist te beoordeelen moet men dus de overige verschijnselen in aanmerking nemen.

Uit de voorgaande waarnemingen is reeds voldoende gebleken, hoezeer het voor een juiste beoordeeling van belang is, niet alleen het begin van de eliminatie na te gaan, maar ook het verdere verloop nauwkeurig te controleeren.

Ter verduidelijking daarvan gaf ik echter hier mijne waarneming I nog weer. In dit geval bestond er een vertraging van het begin der uitscheiding. Maar toen deze eenmaal begonnen was, bereikte de blauwe kleuring der urine na eenige uren toch een aanzienlijke intensiteit. Wanneer nu verder alleen vermeld werd „de urine is den volgenden dag groen”, dan zou men waarschijnlijk omtrent de nierfunctie een onjuisten indruk krijgen. Want de niet onaanzienlijke schommelingen in de blauwuitscheiding welke spoedig na het intreden van het maximum begonnen, wijzen er toch op dat de nierfunctie, in plaats van zich na de vertraging geheel te herstellen, nog wel degelijk gedeeltelijk insufficient was gebleven.

Het verband met de later optredende verergering van den toestand zou dus, wanneer de observatie een oppervlakkige was geweest, niet voldoende opgemerkt worden en de resultaten zouden dan waarschijnlijk verkeerd worden uitgelegd.

Waarneming I. Eclampsie durante partu. Primigravida, 25 jaar oud. Laatste menses 15 Juli. Leed volgens mededeeling van den huisarts als kind van 12 jaar aan nephritis na scarlatina. In de zwangerschap had de patiënte veel last van misselijkheid en braken.

19 Maart liet men de vroedvrouw roepen, daar de vrouw krampaanvallen had vertoond. De vroedvrouw constateerde

een beginnende ontsluiting, algemeene oedemen en albuminurie en woonde twee krampaanvallen bij. De te hulp geroepen medicus verwees haar naar de Kliniek, waar zij half zes 's middags aankwam.

Er is een sterk uitgezette hangbuik aanwezig.

Oedeem van genitalia externa en onderste extremiteiten.

't Gelaat vertoont een sterk congestieve kleur. De pupillen zijn wijd. De uterus voelt hard en gespannen aan. Behalve een sterk ballotterend deel in fundo is er niets van kindsdeelen door te voelen.

Normale, duidelijke harttonen links onder den navel. Portio vaginalis verstreken, ontsluiting $1\frac{1}{2}$ cM. Staande vliezen. A. a. r. dw. Schedel op bekkeningang. Temp. $37^{\circ},7$.

De vrouw is licht somnolent, maar reageert goed. Ze antwoordt op de haar gestelde vragen, herinnert zich het vervoer naar de Kliniek, maar niet wat daaraan voorafging.

Ze klaagt over hevige hoofdpijn en gestoord zien. Alleen licht en donker kan ze onderscheiden.

Van tijd tot tijd is ze licht psychisch gealtereerd, heeft hallucinaties.

De patiënte vertoont kleine trekkingen in de vingers van de linkerhand. In den rechterarm kleine pronatie-krampen. Daarnaast gewone willekeurige bewegingen. In het linker facialis-gebied en evenzoo, maar iets sterker, aan de linkerkzijde van den hals kleine, klonische krampen. De vrouw is sterk hyperaesthetisch. De reflexen zijn duidelijk verhoogd. Er is een lichte

6 uur.

De blaas wordt door middel van een katheter ontleidigd. 125 c.c. urine. S. G. 1017. Kleur geelbruin. Veel eiwit bevattend. Acetonurie.

dermographie waar te nemen.

7 uur. Patiënte maakt van elkander onafhankelijke, langzame bewegingen met beide oogen. Pupillen nauw en stijf. Afwisselend diepe en oppervlakkige respiraties, zonder apnoë-stadia.

Sedert 8 uur zijn langzamerhand de beschreven krampachtige trekkingen verminderd en daarna opgehouden.

20 Maart.

1 u. 15 m. Ontsluiting 2 cM.
Schedel met een flink segment in den bekkeningang.
Staande vliezen.

's Morgens 5 uur. De weeën, die telkens gedurende den nacht optraden, worden frequenter en heviger, verminderen echter weer tegen 7 uur 's morgens.

7 uur. De patiënte is goed com-

12 u. 's nachts. Spontane loozing van 30 c.c. bloedige, troebele urine.

12 u. 55 m. Methyleenblauw-injectie. Katheter „à demeure”.

1 u. 125 c.c. urine. S. G. 1015. Kleur geelbruin. Eiwit aanwezig. Aceton twijfelachtig aanwezig.

1 u. 50 m. 4 c.c. urine, bevat geen methyleenblauw, geen chromogeen.

1 u. 45 m. 2 cc. geen kleurstof.

2 u. 15 m.	} Kleine, hoeveelheden urine, geen kleurstof bevattende.
2 u. 30 m.	
3 u.	
3 u. 30 m.	

4 u. 25 c.c. groene urine, duidelijk methyleenblauw en chromogeen bevattende.

4 u. 30 m.	} Kleine hoeveelheden urine m. steeds stijgende quantiteiten blauw en chrom.
6 u.	
7 u. 30 m.	

pos mentis; hoort goed, maar ziet niets.

Temp. $36^{\circ}9$. Pols 86.

De pupillen reageeren normaal op licht.

4 uur. Patiënte klaagt veel over hoofdpijn en amaurose.

21 Maart. 12 uur 's middags. De klachten over hoofdpijn en amaurose zijn dezelfde gebleven. Het algemeen-bevinden is beter dan gisteren. Ze drinkt veel melk.

Pols gespannen, traag, 60 in de minuut.

2^e aortatoon klappend, 2^e pulmonalstoon versterkt. Alleen bij spreken vertoont pat. eenige kleine trekkingen om den mond. Overigens zijn slechts zeer sporadische

9 u. 30 m. 125 c.c. urine. S. G. 1010.

Kleur zwartgroen. Maximum van uitscheiding.

10u. 30m. 75 c.c. donkergroene urine. S. G. 1009.

12 u. 's middags. 60 c.c. urine, geelgroen. bevat duidelijk, maar veel minder, blauw en chromogeen.

12u. 30m. 45 c.c. bevat weer wat meer kleurstof dan de vorige.

1 u. 30 m. 60 c.c. S. G. 1025. minder kleurstof.

2 u. 30 m. 125 c.c. S. G. 1009. weer meer blauw aanwezig.

4 u. 55 c.c. als vorige.

5 u. 85 " " "

6 u. 30 m. 107 cc. wat minder.

10u. 30m. 175 c.c. weer wat minder kleurstof.

21 Maart.

3 u. 45 's nachts. 100 c.c. groene urine. ongeveer 6 uur $\pm$ 75 c.c. met faeces.

1 u. 45 m. 's middags. 125 c.c. S. G. 1015, kleurstof als voren.

krampachtige trekkingen waargenomen.

2 uur. De weeën, die opgehouden waren, beginnen weer.

Geen trekkingen meer.

3 uur. Temp. 36° , 9. Pols 60.

4 uur. De patiënte is somnolent.

6 uur 's avonds. De somnolentie wordt sterker.

Pols 62. Temp. 36° , 5.

10 uur 's avonds.

De patiënte wordt wat onrustiger en vertoont meer trekkingen om haren mond. Ze maakt onregelmatige oogbewegingen. Later treedt „*déviation conjugée*” op.

10 u. 5 m. Eclamptische aanvallen, door oogbewegingen ingeleid.

Korten tijd tonisch-klonische krampen in de extremiteiten, in de armen, voornamelijk als pronatiebewegingen.

Stertoreuse ademhaling. Duidelijke cyanose. Pupillen wijd. De oogen zijn naar boven gericht.

Pols frequent. Duur van den aanval: 2—3 minuten.

Toediening van 20 mG. mur. morph. subcutaan.

De patiënte wordt spoedig weer compos mentis en valt daarna in slaap. Ook na haar slaap is 't sensorium vrij normaal. Er is nog steeds huidhyperaesthesie aanwezig.

12 uur. Bad van 97° F. gedurende 5 minuten. Daarna voelt ze zich goed en valt weer in slaap. Pols 84.

4 u. 45 m. 125 c.c. 1017. urine minder groen, maar kleurstof duidelijk aanwezig.

8 u. 30 m. 's avonds. Kleur als voren.

11 u. 30 m. 125 c.c. urine, kleurstof als vorige.

22 Maart. 1 uur 's nachts.

Eclamptische aanval, precies als vorige, maar intensiever.

Duur 5 minuten.

20 mgr. mur. morph.

De vrouw valt weer in slaap.

± 3 uur. De patiënte heeft nog af en toe kleine pronatie-krampen in de armen vertoond.

De weeën worden heviger.

5 u. 45 m 's morgens.

Volkomen ontsluiting.

Diepe dwarsstand.

7 uur. Narkose. Forciple extractie van een vrouwelijk, 2000 gr. zwaar en 45 cM. lang, schijndood kind, dat met de gebruikelijke middelen werd bijgebracht en in leven bleef.

Een tweede kind, in onvolkomen stuitligging zich bevindend, werd daarop geëxtraheerd. Het was eveneens vrouwelijk, woog 2150 gram en was 41 cM. lang. Ook dit kind werd uit den schijndood, waarin het zich bevond, bijgebracht.

7 u. 30 m. De secundinae volgen door druk op den fundas uteri. Er is slechts één placenta. De vrouw gevoelt zich na den partus wat beter, kan ook meer zien.

Ze slaapt veel en is wat apathisch. Ze drinkt veel melk.

23 Maart.

Patiënte gevoelt zich vrij goed, is toch nog wat apathisch, slaperig en neemt weinig notitie van de omgeving. Ze is goed compos mentis,

7 u.

175 c.c. urine. Er is nog duidelijk wat blauw aanwezig. Geen chromogeen meer.

7 u.

's avonds. 125 c.c. urine. S. G. 1013, bevat geen blauw wel chromogeen.

7 u.

's morgens. 750 c.c. urine, door vergissing weggegooid.

12u. 30m. 250 c.c. S. G. 1011. Geen

maar haar spreken en bewegen is langzaam. Ze drinkt veel melk.

27 Maart.

Patiënte gaat steeds vooruit, gevoelt zich zeer wel. Ze is nog steeds op absoluut melkdiët.

3 April. Uitbreiding diët.

13 April. Patiënte volkomen genezen ontslagen.

blauw, geen chromogeen.

Eiwit aanwezig.

7 u.

's avonds. 1125 c.c. S. G. 1009, geen kleurstof.

24 Maart.

3050 c.c. S. G. $\pm$ 1011. geen kleurstof, behalve 's avonds een spoor chromogeen.

25 Maart.

2425 c.c. S. G. $\pm$ 1019. Daarna bleef de hoeveelheid urine schommelen tusschen 1125 en 2750 c.c. 't S. G. tusschen 1014 en 1018.

2 April werd 't laatst eiwit gevonden.

De resultaten van de observaties van BAR, MENU en MERCIER zijn met mijne bevindingen in overeenstemming. Hun eerste eclamptica, bij wie de injectie na het laatste acces werd verricht, vertoonde een normale methyleenblauw-uitscheiding; de patiënte genas spoedig. Bij de tweede patiënte „en état de mal éclamptique” was er vertraging in het begin, onregelmatigheid en verlenging van den duur der eliminatie waar te nemen. Een andere patiënte in zeer ernstigen toestand binnengebracht, voortdurend in coma liggende, met sterke albuminurie, bij wie geen eclamptische aanvallen zijn waargenomen, vertoonde eveneens een sterke vertraging van het begin, onregelmatigheid en verlenging van den duur der uitscheiding.

De patiënte succombeerde.

Van de vier patiënten van GOIN vertoonden de eerste drie

ook weer een aanzienlijke vertraging van het begin, geheele of gedeeltelijke onderbrekingen in het verloop en verlenging van den duur der uitscheiding.

Er was dus niet twijfelachtig nierinsufficiëntie bij deze eclamp-tica aanwezig en ik zie geene reden om hier, zooals GOIN in navolging van CHAUFFARD wil, uit de onderbrekingen tot het aanwezig zijn van leverafwijkingen te besluiten.

Daarentegen waren in het geval IV van GOIN wel leverstoornissen aanwezig; de bij deze patiënte aanwezige lichte icterus maakt dit althans waarschijnlijk. In dit geval was het begin der methyleenblauw-eliminatie tamelijk wel normaal, terwijl de toestand nog geruimen tijd een ernstige bleef en er nog herhaaldelijk krampaanvallen optraden. Er had echter een 2 uren durende intermittentie in de uitscheiding plaats. Zoo ooit, dan acht ik het in dit geval waarschijnlijk dat de intermittentie van leverstoornissen afhankelijk moet worden geacht, vooral omdat daarna de uitscheiding geen verlenging van den duur vertoonde. In dit en in dergelijke gevallen ben ik ook geneigd aan leverstoornissen een rol bij het tot stand komen der verschijnselen toe te kennen. Voor de gewone, de meeste gevallen van eclampsie echter, ben ik van een overwegenden invloed van functioneele leverstoornissen voor het ontstaan van het lijden nog niet overtuigd.

In het vorige jaar heeft LÉPINE een roode kleurstof aanbevolen voor het zelfde doel als ACHARD en CASTAIGNE het methyleenblauw gebruiken. Ik heb omtrent het onderzoek van de nierfunctie door middel van het nagaan van de uitscheiding van dit subcutaan ingespoten rosaniline-natriumtrisulfonaat geen persoonlijke ondervinding.

Uitvoerige mededeelingen over dit procédé kan men vinden in de „Thèse de Lyon” van J. DREYFUS.

Het schijnt mij toe dat de methode waarschijnlijk in sommige opzichten achterstaat bij die, waarbij van het methyleenblauw gebruik wordt gemaakt, maar dat hij misschien ook voordeelen boven deze laatste heeft.

Zoo schijnt de rood-uitscheiding niet zoo gemakkelijk voet voor voet te volgen te zijn als die van het methyleenblauw, daar het rood slechts in het begin van de uitscheiding de urine kleurt en naderhand de urine slechts door toevoeging van zoutzuur een rose tint aanneemt. En van hetgeen omtrent deze kleuring is medegedeeld krijg ik den indruk dat zij te gering van intensiteit is om kleursverschillen goed te kunnen appreciëren.

Dit zou mogelijk zijn door het kleurstofgehalte quantitatief te bepalen door middel van een mede aangegeven titreermethode, maar bij een groot aantal bepalingen na eene injectie, zooals toch wenschelijk zou zijn, wordt dan de methode voor de praktijk veel te gecompliceerd. LÉPINE en DREYFUS hebben dan ook steeds de uitgescheiden kleurstof in ééns bepaald. Zij achten de quantitative bepaling, die bij het rood gemakkelijker is uit te voeren dan bij het blauw, een voordeel. Dat het dit soms zijn kan wil ik graag aannemen, maar toch acht ik de moeielijkheid om de regelmatigheid der nierfunctie te kunnen nagaan een nadeel dat zwaarder weegt.

Uit het rosaniline-natriumtrisulfonaat worden volgens LÉPINE en DREYFUS geen leukoderivaten gevormd.

Indien dit ook na voortgezet onderzoek werkelijk zoo zal blijken te zijn, dan acht ik dit met deze auteurs een groot voordeel van het rood boven het blauw.

Maar het feit dat de urine, althans gedeeltelijk, niet gekleurd wordt uitgescheiden en dat de kleur eerst door toevoeging van

zoutzuur te voorschijn komt, maakt dat ik toch een nadere bevestiging van deze mededeelingen wel gewenscht vind.

Overigens sluiten het gebruik van het rood en het blauw elkander niet uit en acht ik het mogelijk dat men in gevallen van twijfel soms met voordeel van beide kleurstoffen zal kunnen gebruik maken. Wanneer men b.v. tijdens het einde van een methyleenblauw-uitscheiding opnieuw een bepaling van de nierfunctie zou willen verrichten zou men m.i. minder kans op fouten hebben als men van het rood gebruik maakte, dan wanneer men weer blauw injiciëerde.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

De methyleenblauw-proef van ACHARD en CASTAIGNE geeft belangrijke aanwijzigingen voor de beoordeeling der nierfunctie.

II.

Men diene geen methyleenblauw toe bij de aanwezigheid van verschijnselen van prikkeling van het blaasslijmvlies.

III.

De resultaten van de methyleenblauw-proef bij lijdereessen aan eclampsie bevestigen de meening dat aan nierinsufficiëntie in de pathogenese van deze ziekte een groote rol moet worden toegekend.

IV.

Voor de differentiële diagnose van de eclampsie, maar bovenal voor de prognose van het lijden wat de eerstvolgende uren betreft, kan het nagaan van de methyleenblauw-uitscheiding van groot nut zijn. In verband daarmee kan deze contrôle ook voor de toe te passen therapie indicaties geven.

V.

Het procédé van ACHARD en CASTAIGNE verdient bij gravidæ met albuminurie veelvuldig te worden toegepast.

VI.

De verlenging van den duur der methyleenblauw-eliminatie, die ik bij menstrueerende patiënten heb waargenomen, is het gevolg van eene bij vrouwen met functioneerend ovariaalweefsel periodiek plaats hebbende vermindering van de uitscheidingsenergie der nieren.

VII.

De dadelijk na de baring toenemende diurese is een gevolg van de vermindering van den intra-abdominalen druk.

VIII.

In het zwangere organisme worden meer giftige stoffen gevormd dan in het niet-zwangere lichaam; tengevolge daarvan kan eene zwangerschaps-zelfvergiftiging optreden, als welker meest ernstige uiting de eclampsie moet worden beschouwd.

IX.

De door den foetus gevormde toxische producten zijn voor het ontstaan van de autointoxicatie der zwangerschap slechts van bijkomend belang.

X.

De giftigheid der urine is voornamelijk aan organische, in nauwkeurige samenstelling nog onbekende stofwisselingsproducten te wijten.

XI.

De bij vele soorten van nephritis aanwezige verhoogde spanning in het arteriële vaatstelsel is in de eerste plaats het gevolg van de retentie van eene vaatcontractie veroorzakende, organische stof.

XII.

De wil kan een directen invloed uitoefenen op den hartsflag.

XIII.

Aethylurethaan-narkose is voor proefnemingen op konijnen de beste.

XIV.

In het ovarium wordt een substantie gevormd, die, in het bloed opgenomen, de stofwisseling verhoogt.

XV.

Acetonurie bij zwangeren is slechts een onbetrouwbaar teeken van den intra-uterinen dood der vrucht.

XVI.

Ook in het laatst van de graviditeit wordt nog een aanzienlijk gedeelte van het vruchtwater door de moeder geleverd.
